

FENTANYL UND SUFENTANIL IM
ELEKTROENZEPHALOGRAPHISCHEN
VERGLEICH

vorgelegt von
Eginhardt Dick

aus
Gersthofen

1979

Aus der Anaesthesie-Abteilung
der Chirurgischen Poliklinik
der Universität München

Vorstand : Prof.Dr.med.A.Doenicke
Direktor : Prof.Dr.med.F.Holle

Fentanyl und Sufentanil im elektroenzephalo-
graphischen Vergleich

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der
Doktorwürde in der gesamten Medizin an der
Ludwig Maximilian-Universität
zu München

vorgelegt von
Eginhardt Dick
aus
Gersthofen

Jahr
1979

Mit Genehmigung des
Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter : Prof.Dr.med.A.Doenicke
Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.F.Holle
Dekan : Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 31.7.79

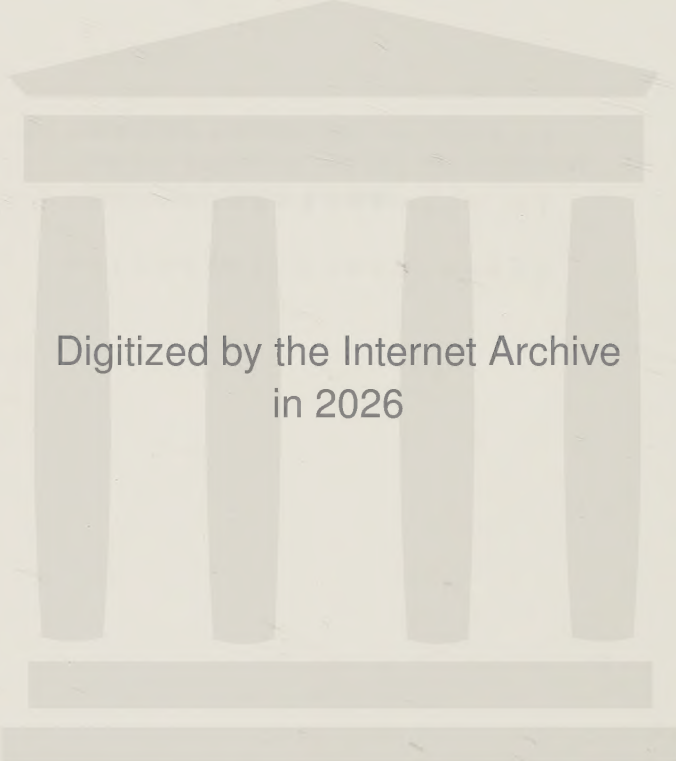


Meiner Mutter gewidmet

Mein besonderer Dank gilt
meinem Doktorvater
Herrn Prof.Dr.med.A.Doenicke

Mein Dank gebührt auch all denen
die mir hilfreich und mit konstruktiver
Kritik zur Seite standen

FENTANYL UND SUFENTANIL
IM ELEKTROENZEPHALO-
GRAPHISCHEN VERGLEICH



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551913_0037

A) Einleitung

B) Methode

I.) Pharmaka

II.) Klinisch-experimentelle Untersuchungen

C) Ergebnisse

I.) Auswertung des EEG

II.) Auswertung der Atmung

III.) Auswertung von Okulogramm, Blutdruck und Puls

IV.) Auswertung der Protokollbögen

V.) Einzelne exemplarische Fälle

D) Diskussion

E) Statistik

F) Zusammenfassung

G) Anhang : Tabellen, Abbildungslegenden, Abbildungen und
Literatur

A) EINLEITUNG

Fentanyl hat sich in der anaesthesiologischen Praxis als Analgetikum bewährt. Bei tierexperimentellen Untersuchungen mit dem Chemisch ähnlichen Sufentanil wurde eine 100 mal größere Sicherheitsbreite und eine 8-15 mal stärkere Wirkung als bei Fentanyl angegeben (11).

Erste klinische Beobachtungen an Patienten haben bei einem Dosisverhältnis von 1:10 (Sufentanil : Fentanyl) keinen entscheidenden Unterschied ergeben. Daher sollte ein exakter Wirkungsvergleich nach intravenösen Injektionen von Sufentanil und Fentanyl angestellt werden. Allerdings wurde zu diesem Zweck keine Messung der Schmerzschwellen, sondern der hypnotischen Begleiteffekte herangezogen.

Um mögliche Einflüsse eines gestörten Ausgangsverhaltens kranker Personen auszuschalten, wurden die beiden Pharmaka bei gesunden Versuchspersonen als Einzelinjektionen angewendet. Die Intensität und der zeitliche Verlauf der hypnotischen Wirkung wurde elektroenzephalographisch dokumentiert und durch ein bestimmtes Auswertungsverfahren mit den sogenannten Vigilosomnogrammen oder Narkogrammen einer Auswertung zugänglich gemacht.

I) Pharmaka

Fentanyl ist ein Piperidinderivat mit folgender chemischer Strukturformel (Abb.1) : 1-N-2 Phenäthyl-4-N-propionyl-anilino-piperidin.

Seit vielen Jahren hat sich Fentanyl als ein sicheres und potentes Analgetikum in der Klinik bewährt, wo es vor allem in der Neuroleptanalgesie zur Einleitung von Narkosen benutzt wird. Nach Gabe von Fentanyl kann ein Zustand erzeugt werden, der etwa dem Stadium I der Narkose entspricht, in dem der Patient noch auf äußere Reize reagiert. Sowohl nach parenteraler als auch nach oraler Verabreichung erfolgt schnelle Resorption. Der Abbau erfolgt wahrscheinlich in der Leber unter Mitwirkung von Aminooxydasen. Die Wirkungsdauer von Fentanyl in Äquianalgetischen Dosen zu Morphin beträgt etwa 20-30 min (8,3).

Nach subcutaner Gabe wirkt Fentanyl etwa 200 mal stärker als Morphin (1,4). Eine morphinähnliche atemdepressorische Wirkung tritt auch bei Fentanyl ein, der Atemeffekt ähnelt dabei in Ausmaß und Dauer dem von Pethidin (12).

Sufentanil (R 30730) besitzt folgende chemische Strukturformel (Abb.1) : N-4-Methoxymethyl-1-2-2-thienylethyl-4-piperidinyl-N-phenylpropanamid.

Der Anwendungsbereich von Sufentanil entspricht dem von Fentanyl. Es wirkt bei Mäusen, i.v. verabreicht, 2304 mal stärker, bei Ratten 4521 mal stärker und bei Hunden 2429 mal stärker als Morphin (10). In Tierexperimenten ist Sufentanil im Vergleich zu Fentanyl 8-15 mal stärker wirksam und besitzt eine 100 mal größere Sicherheitsbreite (11).

Der narkotische Effekt von Sufentanil kann durch eine vorherige Gabe von Buprenorphin gelöscht werden (?). Es wird dadurch jedoch eine sekundäre Dämpfung verursacht.

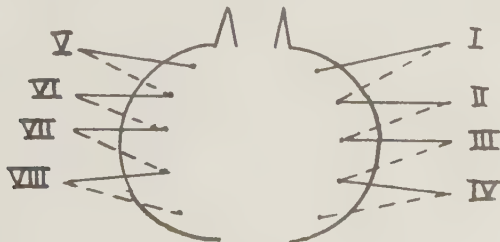
II) Klinisch-experimentelle Untersuchungen

Die Untersuchung erfolgte an 15 willkürlich ausgewählten männlichen Studenten. Das durchschnittliche Alter der Versuchspersonen betrug 27,1 Jahre (22-48 Jahre), das durchschnittliche Körpergewicht lag bei 74,5 kg (60-100 kg). Die Schlafdauer der Probanden in der Nacht vor dem Versuch betrug im Schnitt 7,7 h (mindestens 6h, maximal 10 h). Die Testpersonen mußten nüchtern zum Versuch erscheinen und erhielten jeweils vor Beginn des Versuchs einen Fragebogen mit Fragen zu ihrem körperlichen Gesundheitszustand und neurologischen Tests. Die Ergebnisse dieser Fragebögen waren bei allen 15 Testpersonen ohne pathologischen Befund.

Die Probanden wurden in 2 Gruppen aufgeteilt: Die erste Gruppe von 9 Versuchspersonen erhielt bei einer Untersuchung jeweils 0,25 mg / 70 kg KG Fentanyl, bei der anderen 0,25 mg / 70 kg KG Sufentanil. Die zweite Gruppe mit 6 Versuchspersonen erhielt 0,15 mg / 70 kg KG Fentanyl bzw. 0,15 mg / 70 kg KG Sufentanil.

Die Reihenfolge der Gabe von Fentanyl und Sufentanil war randomisiert. Den Probanden war nicht bekannt, ob sie Fentanyl oder Sufentanil bzw. die stärkere oder schwächere Dosis erhielten.

Bei den Versuchspersonen wurde ein EEG mit verschiedenen Zusatzgrößen (EKG, Atemfrequenz, Okulogramm, Mechanogramm) abgeleitet. Zur Adaption an die Versuchsbedingungen wurde 10 min vor der beabsichtigten Injektion mit der EEG-Ableitung begonnen und diese nach der Injektion für 90 min fortgesetzt. Die Ableitungen erfolgten mit Hilfe eines Mehrkanal-EEG dessen Elektroden nach folgendem Schema angelegt wurden:



Die Verstärkung der Impulse betrug $50 \mu V = 10 \text{ mm}$, die Papiergeschwindigkeit war 15 mm / sec .

Die Auswertung der Polygramme erfolgte zunächst visuell nach einem standardisierten Verfahren : die elektroenzephalographischen Stadien der Hypnose (Tab.1) wurden in 40 sec-Epochen fortlaufend bestimmt und in Verlaufsdiagrammen dargestellt.

Gleichzeitig wurden über einen Arteria-radialis-Katheter Blutgasanalysen durchgeführt über die in einer anderen Arbeit berichtet werden wird.

Während des Versuchs wurden bei den Probanden Blutdruckmessungen durchgeführt. Diese erfolgten in der Adaptionphase 2 mal (-10. und -4. min), in den ersten 10 min nach Injektion alle 2 min und danach alle 10 min.

Am Ende eines jeden Versuchs wurden die Probanden nach einer vegetativen Symptomen- und Beschwerdenliste befragt und die subjektiven Wirkungen und Nebenwirkungen erfaßt. Diese Angaben wurden durch objektive Beobachtungen des Untersuchers während des Versuchs ergänzt.

C) ERGEBNISSE

I) Auswertung des EEG

Aus den Vigilosomnogrammen aller Versuchspersonen einer Gruppe wurden Mittelwerte gebildet (Abb.2). Aus den Werten aller einander zugehörigen 40 sec-Epochen von den entsprechenden Versuchspersonen einer Gruppe wurden gemittelte Verlaufsdarstellungen errechnet.

Die Abb.2 zeigt, daß bei der intravenösen Injektion von 0,025 mg/70 kg KG Sufentanil elektroencephalographische Stadien erreicht wurden, die Schläfrigkeit ausdrücken. (Stadium 80 entspricht Einschlafstadien bzw. leichte Schlafstadien). Diese Schlafneigung erreichte etwa 8-10 min nach der Injektion ihr Maximum und fiel dann langsam bis zur 90. min annähernd linear ab. Das Ausgangsverhalten wurde aber bis zur 90. min nicht erreicht.

Nach der intravenösen Injektion von 0,25 mg/70 kg KG Fentanyl wurden dagegen nur solche elektroencephalographischen Stadien erreicht, die einer geringen Schläfrigkeit entsprechen (Stadium A2 ist etwa einer starken Vigilanzminderung am Beginn des Eintritts von Schläfrigkeitsstadien zuzuordnen) (Abb.2). Das Maximum dieser Stadien wurde zwischen der 4.-6. min erreicht, dann folgte bis zur 90. min ein annähernd gleichförmiger Verlauf mit geringen Schwankungen.

Bei diesen beiden Untersuchungsreihen muß allerdings eine Beeinflussung des Kurvenverlaufes in den ersten 20 min durch wiederholte Weckreize angenommen werden. Es kam häufig zu apnoeischen Perioden von etwa 20 - 60 sec Dauer, weshalb die Versuchspersonen wiederholt angesprochen und durch Berühren zu tieferem Atmen angeregt wurden.

Die Vergleiche mit geringeren Dosen (0,15 mg /70 kg KG Fentanyl bzw. 0,015 mg/70 kg KG Sufentanil) zeigen ähnliche Wirkungsunterschiede zwischen Fentanyl und Sufentanil.

Die Absolutwerte der Vigilosomnogramme waren denen der höheren Dosen ähnlich und zeigen keine merkliche Dosiswirkungsbeziehung. Bei beiden Testreihen waren bei der geringeren Dosierung keine Weckreize auf Grund apnoeischer Perioden notwendig.

Die Wirkungsunterschiede zwischen Fentanyl und Sufentanil kommen in einer Darstellung nach Dekaden deutlicher zur Geltung. Bei diesem Verfahren werden alle Mittelwerte eines 10 min Zeitraumes zu einem Wert zusammengefaßt (Abb.3,4). Bei Sufentanil werden in den ersten 40 min nach der intravenösen Injektion elektroencephalographische Stadien erreicht, die eine stärkere hypnotische Wirkung ausdrücken als nach Fentanyl. Die Indexwerte der nachfolgenden Dekaden (40. - 90. min) sind annähernd gleich (Abb.3).

Bei der niedrigen Dosierung sind die Indexwerte der einzelnen Dekaden denen der höheren Dosis vergleichbar. Der zeitliche Ablauf zeigt jedoch bis zur 80. min eine stärkere hypnotische Wirkung von Sufentanil. Erst in den letzten 10 min liegen die Indexwerte von Sufentanil und Fentanyl annähernd gleich. (Abb.4).

In den Darstellungen der Indexwerte von einzelnen Dekaden ist außerdem die Häufigkeit der Weckreize eingetragen, die zur Stimulation der Atmung in den apnoeischen Perioden angewendet werden mußten. Der Vergleich der Abbildungen 3 und 4 zeigt, daß die hypnotische Wirkung von Sufentanil zu Fentanyl stärker als 1:10 ausgeprägt ist, daß aber nach Sufentanil in der Dosierung von 0,25 mg/70 kg KG auch häufigere apnoeische Perioden zu zahlreicheren Weckreizen zwangen.

Diese Wirkungsunterschiede konnten auch durch Vergleiche der Indexwerte für einzelne Graphoelemente der Elektroencephalogramme bestätigt werden (Abb.5). Gezählt wurde die Häufigkeit von Vertexwellen während der ganzen Ableitungsdauer. Die Vertexwellen sind Kennzeichen leichter Schlafstadien. Sie zeigten nur bei den geringeren Dosen deutliche Unterschiede. Die K-Komplexe als Kennzeichen mittlerer Schlafstadien waren sowohl bei den niedrigen wie bei den höheren Dosen nach Sufentanil häufiger aufgetreten als nach

Fentanyl. Als Rho-Serien bezeichnen wir Serien von kleinen steilen positiven Wellen über den Occipitalregionen in den Schlafstadien. Auch sie wurden nach Sufentanil bei beiden Dosierungen häufiger beobachtet als nach Fentanyl. Ähnliche Unterschiede bestanden in den bilateralen Theta-Gruppen, die nur beim Wechsel von Wachheit zu leichter Schläfrigkeit auftreten. Gleiches gilt für die Sigma-Spindeln als Kennzeichen leichter Schlafstadien (Abb.6).

II) Auswertung der Atmung

Die Atemfrequenzen in allen aufeinanderfolgenden 40 sec-Epochen wurden getrennt dargestellt.

In den Mittelwertkurven aus 9 Versuchspersonen (hohe Dosierung) betrug die durchschnittliche Atemfrequenz in der Adaptionphase (10 min vor Injektion) bei Fentanyl 16 Atemzüge/min, bei Sufentanil 17 Atemzüge/min. Während der ersten 10 min nach intravenöser Injektion war bei beiden Mitteln ein Absinken der durchschnittlichen Atemfrequenz auf 10 Atemzüge pro Minute zu beobachten. Bis zur 90. min erfolgte bei beiden Mitteln ein nahezu linearer Anstieg auf 14 Atemzüge/min. (Abb. 7).

Bei der niedrigen Dosierung war die durchschnittliche Atemfrequenz bei beiden Mitteln in der Adaptionphase 14 Atemzüge/min. Die durchschnittliche Atemfrequenz in den ersten 10 min nach intravenöser Injektion sank bei Gabe von Fentanyl auf 10 Atemzüge/min, bei Gabe von Sufentanil auf 9 Atemzüge/min. Auch hier stieg bei beiden Mitteln die Atemfrequenz bis zur 90. min auf 14 an (Abb. 7).

Ein deutlicher Unterschied in der atemdepressorischen Wirkung der beiden Mittel ließ sich auf Grund der Anzahl der Weckreize feststellen. Ein Weckreiz wurde gesetzt, wenn bei einer Versuchsperson für länger als 30 sec keine Atmung festzustellen war und dieser in eine länger anhaltende Apnoe abzusinken drohte. Der Proband wurde dann laut und deutlich zum Atmen aufgefordert.

Bei den 9 Versuchspersonen die 0,25 mg / 70 kg KG Fentanyl injiziert bekamen war dies insgesamt 22 mal notwendig, bei Injektion von 0,025 mg / 70 kg KG Sufentanil 38 mal. Das Maximum der Weckreize lag bei Fentanyl zwischen der 5. und 10. min, bei Sufentanil zwischen der 3. und 9. min (Abb.3).

Bei den 6 Versuchspersonen die die niedrige Dosis erhielten waren bei beiden Mitteln keine Weckreize erforderlich (Abb.4).

Es ist also nach Gabe von Sufentanil in einer äquianalgetischen Dosis zu Fentanyl mit einer stärker atemdepressorischen Wirkung zu rechnen als nach Gabe von Fentanyl.

Die atemdepressorische Wirkung von Sufentanil wurde bereits von KALENDA und SCHEIGROND beschrieben, jedoch wurde das Auftreten von Apnoen nicht festgestellt (5).

III) Auswertung von Okulogramm, Blutdruck und Puls

Die Indexwerte für die Augenbewegungen des Wachzustandes und die langsamen Augenbewegungen in leichten Schlafstadien ergaben keine nennenswerten Unterschiede zwischen beiden Mitteln. Herzfrequenz und Blutdruckamplitude wurden von beiden Mitteln nur in sehr geringem Maße beeinflusst (Tab.6,7, 8,9). Dieses Ergebnis entspricht den in der Literatur bisher bekannten (11,6).

IV) Auswertung der Protokollbögen

Die Protokollbögen zum subjektiven Befinden und den beobachteten vegetativen Symptomen während der 90 min dauernden Untersuchung ließen nur im Erlebnisinhalt der wahrgenommenen Atemnot verwertbare Unterschiede erkennen (Tab.2,3,4 und 5). Bei Gabe von Sufentanil in der Dosierung 0,025 mg / 70 kg KG erlebten 5 von 9 Versuchspersonen ein Gefühl der Atemnot,

während es bei Fentanyl in der Dosierung 0,25 mg/70 kg KG keiner der Versuchspersonen angab. Bei der niedrigen Dosierung hatte bei Gabe von Sufentanil einer der sechs Versuchspersonen ein Gefühl der Atemnot, bei Fentanyl keiner.

Eine Zyanose der Lippen und Finger trat bei hoher Dosierung nach Sufentanil bei 8 Versuchspersonen auf, nach Fentanyl bei 6 Versuchspersonen. Bei der niedrigen Dosierung war es umgekehrt. Hier wiesen nach Gabe von Sufentanil 4 Versuchspersonen eine Zyanose auf, nach Fentanyl dagegen 5 Versuchspersonen.

Das Auftreten von apnoeischen Perioden war bei der hohen Dosierung nach Sufentanil bei 4 der 9 Versuchspersonen festzustellen, nach Fentanyl nur bei 2 Versuchspersonen. Bei der niedrigen Dosis trat bei beiden Mitteln keine Apnoe auf.

Die Auswertung der neurologischen Tests, die an den Versuchspersonen nach dem Versuch durchgeführt wurden, zeigte keinen nachhaltigen Einfluß der beiden Mittel. Einige Testpersonen zeigten zwar ein leichtes Schwanken beim Seiltänzer-gang (vor allem mit geschlossenen Augen), doch war dies sicher auf das lange Liegen zurückzuführen. Alle Testpersonen waren in der Lage klar zu denken und die ihnen gestellten Fragen und Aufgaben eindeutig zu beantworten.

V.) Einzelne exemplarische Fälle

Aus den 15 Versuchspersonen wurden 3 ausgewählt, die an Hand von Einzeldarstellungen besprochen werden.

Bei Versuchsperson 2 kam es nach Gabe von 0,025 mg/70 kg KG Sufentanil (Abb.8) zwischen der 10. und 12. min nach Injektion zu einem 2-minütigen Atemstillstand während dem der Proband künstlich beatmet werden mußte. Im EEG war parallel zu diesem Atemstillstand eine Erhöhung der Vigilanzindizes bis auf D 2 zu beobachten. Auch im weiteren Verlauf des Versuchs erreichte die Vigilanz noch Werte von C 2 bis D 0, ohne daß jedoch weitere apnoeische Perioden vorkamen. Der Proband wies bis zur 20. min eine starke Zyanose auf, die dann aber langsam verschwand.

In der Pulskurve war vom Zeitpunkt der Injektion bis zum Auftreten der Apnoe ein Anstieg von 60 auf 80 Schläge / min zu beobachten. Der Blutdruck schwankte während dem Versuch, erreichte jedoch nie kritische Werte.

Bei der anschließenden Befragung gab die Versuchsperson an, kurz nach der Injektion ein mulmiges Gefühl verspürt zu haben, das in den Magen zog. Danach habe ihn eine leichte kurz dauernde Atemnot überkommen. Die Versuchsperson glaubte dann für etwa 10 min geschlafen zu haben und hatte beim Aufwachen das Bedürfnis tief durchzuatmen. An die Weckreize und die künstliche Beatmung konnte sich die Versuchsperson in keiner Weise erinnern.

Nach Gabe von 0,25 mg/70 kg KG Fentanyl (Abb.9) war bei der Versuchsperson 2 ebenfalls eine Erhöhung der Vigilanzindizes festzustellen, jedoch reichte diese nur bis C 0, maximal bis C 1. Zwischen der 65. und 90. min erreichte die Vigilanz noch einmal Werte bis C 0.

Die Atemfrequenz verlief nach einem leichten Absinken nach der Injektion nahezu gleichmäßig mit einem linearen Anstieg bis zur 90. min.

Bei der anschließenden Befragung bezeichnete die Versuchsperson den Versuch mit Fentanyl als sehr angenehm, mit warmen wohligen Gefühlen und guter Gemütslage.

In den EEG-Ableitungen zeigte der Vergleich zwischen Sufentanil und Fentanyl nach Gabe von Sufentanil den Bestand von länger anhaltender höherer und langsamer Tätigkeit (Abb. 14 a-e und Abb.15 a-e).

Die Versuchsperson 11 gehörte zu der Testreihe, bei der die niedrigere Dosis zur Anwendung kam (0,015 mg/70 kg KG Sufentanil bzw. 0,15 mg/70 kg KG Fentanyl). In der Einzeldarstellung zeigte sich nach Gabe von Sufentanil (Abb.10) eine steigende Vigilanzminderung bis zur 50. min. Die Indexwerte sanken dabei bis auf Stadium C 1, welches einer leichten Narkose entspricht. Die Vigilanzindizes blieben bis zur 90. min stark erniedrigt und stiegen nur kurzfristig zu den Zeitpunkten an, an denen der Blutdruck gemessen wurde. Die Atmung wurde nur kurz nach der Injektion in Form einer Herabsetzung beeinflusst und war nach der 110. min wechselnd ohne größere Schwankungen.

Der Blutdruck war während des ganzen Versuchs nahezu unverändert, der Puls zeigte nur kurz nach der Injektion einen Anstieg.

Nach Gabe von Fentanyl (Abb.11) zeigte sich eine bis zur 90. min anhaltende leichte Vigilanzerhöhung, die aber zu keiner Zeit die Werte von Sufentanil erreichte. Die Atmung war wechselnd und gegenüber der Adaptionsphase nur gering vermindert. Der Blutdruck blieb über die gesamte Versuchsdauer ohne wesentliche Änderung, während der Puls nach der Injektion leicht herabgesetzt war.

Vergleicht man bei der Versuchsperson 11 beide Mittel miteinander, so sieht man eine eindeutig stärkere hypnotische Wirkung des Sufentanil verbunden mit einer deutlicherem Abnahme der Atemfrequenz.

Im Vergleich der EEG-Ableitungen zeigte sich nach Sufentanil eine länger anhaltende unregelmäßigere langsame Tätigkeit als nach Fentanyl (Abb.16 a-d und Abb.17 a-d).

Versuchsperson 15 gehörte ebenfalls zu der Gruppe die die niedrigere Dosis erhielt. Nach Injektion von Sufentanil (Abb.12) war auch hier, ähnlich wie bei Versuchsperson 11, ein Übergang in leichte Narkosestadien (Stadium B 2 bis Stadium C 0) zu sehen. Die Wirkung hielt bis zur 80. min an. Die Atmung war unmittelbar nach Injektion herabgesetzt ohne in apnoeische Stadien Überzugehen. Die Atemfrequenz schwankte während der 90 min Versuchsdauer zwischen 8 und 12 Atemzügen / min. Der Blutdruck war nach Injektion leicht erhöht, der Puls wechselte geringfügig.

Nach Gabe von Fentanyl (Abb.13) zeigte sich eine Erhöhung der Vigilanzindizes bis B 0, also eindeutig geringere Schlaf-tiefen als nach Sufentanil. Ab der 30. min wurden nur noch vereinzelt Schlaf-tiefen bis A 2 erreicht. Die Atmung war nach Injektion leicht erniedrigt (bis 9 Atemzüge / min) und zeigte erst in den letzten 20 min stärkere Schwankungen. Puls und Blutdruck waren wechselnd ohne kritische Werte zu erreichen.

Der Vergleich zwischen Sufentanil und Fentanyl zeigt hier ebenso wie bei Versuchsperson 11 eine stärkere hypnotische Wirkung von Sufentanil. In den EEG-Ableitungen treten nach Sufentanil höhere bilaterale langsame Wellen auf als nach Fentanyl (Abb. 18 a-c und Abb. 19 a-c).

Bei der anschließenden Befragung bezeichnete die Versuchsperson die Wirkung beim Sufentanil-Versuch als stärker, jedoch als angenehmer. Beim Fentanyl-Versuch klagte der Proband viermal über leichte Übelkeit und einmal über Brechreiz.

b) DISKUSSION

Die bisherigen tierexperimentellen Untersuchungen haben gezeigt, daß Sufentanil eine stärkere analgetische Wirkung als Fentanyl hat und daß Dosisbeziehungen von 1 : 10 annähernd gleiche Wirksamkeit zu erwarten ist.

Wir konnten diese Wirkungsbeziehungen beim Menschen anhand des hypnotischen Effektes nicht bestätigen, denn Sufentanil war über die angegebene Dosisbeziehung von 1 : 10 deutlich stärker wirksam. Die als Morphinabkömmlinge zur Analgesie verwendeten Substanzen haben auch einen elektroencephalographisch meßbaren hypnotischen Effekt, der bei den verwendeten Dosen bis 0,025 mg / 70 kg KG Sufentanil und 0,25 mg / 70 kg KG Fentanyl nicht an das Ausmaß des hypnotischen Effektes von Hypnotika (Etomidate, Thiopental) herankommt.

Es ist zu erwarten, daß höhere Dosen auch stärkere hypnotische Effekte auslösen würden, allerdings mit dem Nachteil verbunden, daß stärkere Einflüsse auf die respiratorischen Zentren mit dem Risiko längerer Apnoen in Kauf genommen werden müßten. Die wiederholten Weckreize haben sicherlich in den Mittelwertdarstellungen dazu geführt, daß ein Maximum der Schläfrigkeit nicht unbeeinflusst registriert werden konnte.

Selbst bei den geringen angewendeten Dosen müssen die Patienten unbedingt überwacht werden.

Die möglicherweise auftretenden apnoeischen Perioden können zu unliebsamen Zwischenfällen führen. Dies ist für den Kliniker besonders wichtig, da bei chirurgischen Eingriffen von kurzer Dauer diese Atemstörungen noch über die Dauer des operativen Eingriffes anhalten können.

Der hypnotische Effekt der Substanzen dauert noch wesentlich länger als 90 min nach der Injektion. Extrapolierend könnte man erwarten, daß erst nach weiteren 1 1/2 - 2 h eine völlige Rückkehr zum Ausgangsverhalten erfolgt.

E) STATISTIK

Das Problem, definitive Aussagen über höhere narkotische Wirksamkeit des einen oder anderen Mittels bei der Dosierung von $0,25 \text{ mg} / 70 \text{ kg KG}$ Fentanyl bzw. $0,025 \text{ mg} / 70 \text{ kg KG}$ Sufentanil (Abb.3) über den Versuchszeitraum hinweg machen zu können, liegt darin, daß es sich um die Prüfung zentraler Tendenzen zweier abhängiger Stichproben handelt, da der gleiche Personenkreis die Testgruppe bei Fentanyl und Sufentanil ausmacht, wobei die Verteilung als parameterfrei anzusehen ist. Die unter diesen Voraussetzungen anwendbaren Verfahren sind relativ grob und lediglich von bedingter Aussagefähigkeit. Grundsätzlich bieten sich die zwei folgenden Testverfahren an :

1) Zu testen wäre die Hypothese, daß Sufentanil und Fentanyl insgesamt (d.h. über den gesamten Versuchszeitraum hinweg) im Hinblick auf die Vigilanz gleich wirksam sind. Dem gegenüber steht dann die Alternativhypothese, daß Sufentanil eine stärkere Wirkung hat als Fentanyl.

Träfe die Hypothese gleicher Wirksamkeit zu, so wäre die Wahrscheinlichkeit p des Auftretens eines positiven Wertes bei Differenzbildung der Vigilanz-Mittelwerte von Sufentanil und Fentanyl pro Dekade ebenso hoch wie die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer negativen Differenz.

Bei einem Signifikanzniveau von 5% ließe sich im vorliegenden Falle dann der Test folgendermaßen durchführen :

-Es gilt p (Wahrscheinlichkeit) = $0,5$, wobei die Zufallsvariable x (hier die Anzahl der positiven Differenzen unter den $n=10$ Werten / Dekaden) dann binominal verteilt ist mit $p = 0,5$.

-Die Stichprobe hat 10 Werte (Dekaden), wovon 7 positiv sind. Aus dem Vergleich der Mittelwerte ergibt sich, daß in den Dekaden 1 - 6 sowie 10 die Mittelwerte von Sufentanil höher liegen als bei Fentanyl. Letzteres weist in den Dekaden 7 - 9 höhere Mittelwerte auf.

-Die Wahrscheinlichkeit unter 10 Werten wenigstens 7 positive zu erhalten, beträgt - wenn die Hypothese gleicher Wirksamkeit zutrifft :

$$P(x \geq 7) = 1 - P(x < 7) = 1 - 0,8281 \quad (\text{Wert ergibt sich aus}$$

$$P = 17,19 \%$$

Tabelle für Binominalverteilung)

d.h. die Wahrscheinlichkeit, daß bei Zugrundelegung der Hypothese gleicher Wirksamkeit der beiden Mittel sich wie im vorliegenden Falle unter 10 Werten wenigstens 7 positive Differenzen ergeben, liegt bei rund 17,2 %. Da von einem Signifikanzniveau von 5 % ausgegangen wurde, liegt demnach die Wahrscheinlichkeit über diesem kritischen Wert. Nur wenn die ermittelte Wahrscheinlichkeit unter 5 % läge, könnte man sagen, Daß Sufentanil (in der gegebenen Dosierung) signifikant stärker wirksam wäre als Fentanyl.

Die Null-Hypothese (=Ausgangshypothese gleicher Wirksamkeit) kann also auf Grund dieses Tests nicht zurückgewiesen werden.

2) Während der Test unter 1) lediglich über die Vorzeichen bei der Differenzbildung der Mittelwerte verläuft, also die absoluten Differenzen außer Acht gelassen werden, wird dieser Aspekt bei folgendem Testverfahren berücksichtigt :

<u>Mittelwerte</u>		<u>Mittelwertdifferenzen</u>	<u>Rangziffern</u>
F	S-F	(Sufentanil-Fentanyl)	<u>der Differenzen</u>
0,23	0,44	0,21	4
1,48	2,02	0,54	7
1,59	2,78	1,19	10
1,50	2,17	0,67	8
1,63	2,32	0,69	9
1,66	2,09	0,43	6
1,94	1,74	(-) 0,20	3
1,64	1,61	(-) 0,03	1
1,94	1,72	(-) 0,22	5
1,56	1,60	0,04	2

} T=9

Der Testwert T (Prüfwert) in der Größenordnung von 9 (Summe der Rangziffern mit negativem Vorzeichen) überschreitet den kritischen Wert, der sich bei einer Gruppengröße von $n=10$ (10 Dekaden) ergibt und der bei einem Signifikanzniveau von 5 % anzusetzen ist. Dieser kritische Wert, gegen den der Testwert von $T = 9$ geprüft werden muß liegt bei 8.

Auch auf Grund von diesem Ergebnis kann also die Null-Hypothese (Hypothese gleicher Wirksamkeit beider Mittel) nicht zurückgewiesen werden.

3) Die Berechnung der Standardabweichung und der Variationskoeffizienten für die Mittelwerte der Vigilanz in den einzelnen Dekaden bei den 9 Versuchspersonen mit der hohen Dosierung ergab folgende Werte :

Dekade	Mittelwerte		Standardabweichung		Variationskoeffizient	
	F	S-F	F	S-F	F <u>in %</u>	S-F
1	0,23	0,44	0,24	0,60	104	136
2	1,48	2,02	1,11	1,57	75	78
3	1,59	2,78	0,94	1,91	59	69
4	1,50	2,17	0,74	1,26	49	58
5	1,63	2,32	0,66	2,01	40	87
6	1,66	2,09	0,47	0,90	28	43
7	1,94	1,74	0,66	0,54	34	31
8	1,64	1,61	0,96	0,74	59	46
9	1,95	1,72	1,31	1,06	68	62
10	1,56	1,60	0,99	0,86	63	54

Der Variationskoeffizient als relatives Streuungsmaß gibt die Größe der Standardabweichung in % des Mittelwertes an. Sowohl Variationskoeffizient als auch Standardabweichung liegen in den ersten 6 Dekaden bei Sufentanil bedeutend höher als bei Fentanyl (was im allgemeinen auch auf Grund der höheren Mittelwerte bei Sufentanil zu erwarten ist). Für die 7.-10. Dekade gilt für beide Mittel das Umgekehrte.

Bei der Gruppe von 5 Versuchspersonen die die niedrige Dosierung erhielten (Abb. 3) ergeben sich auf Grund der geringen

Personenzahl Probleme in Bezug auf eine statistische Auswertung. Der Vorzeichentest und andere Tests sind in diesem Falle kaum sinnvoll anzuwenden. Daher erscheint es hier zweckmäßig, die Tendenzen der Veränderung der Vigilanzwerte über die Mittelwerte, Standardabweichung und Variationskoeffizienten zu interpretieren.

Es ergaben sich bei den 6 Versuchspersonen folgende Werte für die einzelnen Dekaden :

Dekade	Mittelwerte		Standardabweichung		Variationskoeffizient		
	F	S-F	F	S-F	F	in %	S-F
1	0,42	0,72	0,52	0,54	123		75
2	1,25	1,67	0,56	0,72	45		43
3	1,85	2,80	1,35	1,13	73		40
4	1,40	2,97	0,70	1,46	50		49
5	1,45	2,53	0,88	1,20	61		47
6	1,77	3,33	1,31	2,20	74		66
7	1,33	2,73	0,64	1,57	48		57
8	1,65	2,22	1,32	1,05	80		47
9	1,48	2,33	1,68	1,26	113		54
10	1,20	1,33	1,44	0,82	120		61

Die Standardabweichung ist hier in 6 von 10 Dekaden bei Sufentanil höher als bei Fentanyl, der Variationskoeffizient liegt nur in einer Dekade bei Sufentanil höher als bei Fentanyl.

F) ZUSAMMENFASSUNG

1) An gesunden Versuchspersonen erfolgten elektroenzephalographische Kontrollen der Funktionsänderungen über die Dauer von 90 Minuten nach intravenöser Applikation von Sufentanil und Fentanyl.

2) Bei einem Dosisverhältnis von 1 : 10 (nämlich 0,025 mg / 70 kg KG Sufentanil : 0,25 mg / 70 kg KG Fentanyl sowie 0,015 mg / 70 kg KG Sufentanil : 0,15 mg / 70 kg KG Fentanyl) wirkt Sufentanil stärker hypnotisch als Fentanyl.

3) Sufentanil hat einen stärkeren Einfluß auf die Atemregulation als Fentanyl. Es führte häufiger zu apnoeischen Perioden, die aber durch externe Stimulation unterbrochen werden konnten.

4) Die Bestimmung von Indexwerten einzelner Graphoelemente des EEG, die für bestimmte Stadien charakteristisch sind, ergab eine Übereinstimmung mit den allgemeinen visuellen Bestimmungen der EEG-Stadien.

5) Die anderen gemessenen Werte wie Herzfrequenz, Blutdruck, rasche Augenbewegungen des Wachzustandes und langsame Augenbewegungen bei eintretender Schläfrigkeit ließen dagegen keine Unterschiede nachweisen. Die Protokolle mit den subjektiven Angaben der Versuchspersonen und den Vegetativen Symptomen zeigten keine bemerkenswerten Unterschiede und erlaubten keinen Nachweis von besonderen störenden Nebenwirkungen.

TABELLEN

Tab. 1 : Einteilung der EEG-Stadien und ihre Beziehung zum Wach-Schlafverhalten

Tab. 2 : Objektive und subjektive Symptome der 9 Versuchspersonen während des Versuchs bei Gabe von Fentanyl (0,25 mg/70 kg KG) bzw. Sufentanil (0,025 mg/70 kg KG)

Tab. 3 : Objektive und subjektive Symptome der 6 Versuchspersonen während des Versuchs bei Gabe von Fentanyl (0,15 mg/70 kg KG) bzw. Sufentanil (0,015 mg/70 kg KG)

Tab. 4 : Symptome der 9 Versuchspersonen unmittelbar nach dem Versuch bei Gabe von Fentanyl (0,25 mg/70 kg KG) bzw. Sufentanil (0,025 mg/70 kg KG)

Tab. 5 : Symptome der 6 Versuchspersonen unmittelbar nach dem Versuch bei Gabe von Fentanyl (0,15 mg/70 kg KG) bzw. Sufentanil (0,015 mg/70 kg KG)

Tab. 6 : Blutdruck der 9 Versuchspersonen bei Gabe von Fentanyl (0,25 mg/70 kg KG)

Tab. 7 : Blutdruck der 9 Versuchspersonen bei Gabe von Sufentanil (0,025 mg/70 kg KG)

Tab. 8 : Blutdruck der 6 Versuchspersonen bei Gabe von Fentanyl (0,15 mg/70 kg KG)

Tab. 9 : Blutdruck der 6 Versuchspersonen bei Gabe von Sufentanil (0,015 mg/70 kg KG)

ABBILDUNGSLEGENDEN

Abb. 1 : Strukturformel von Fentanyl und Sufentanil

Abb. 2 : Mittelwertkurven der Vigilanz aus 9 Versuchspersonen bei Gabe von Sufentanil (0,025 mg/70 kg KG) und Fentanyl (0,25 mg/70 kg KG) bzw. aus 6 Versuchspersonen bei Gabe von Sufentanil (0,015 mg/70 kg KG) und Fentanyl (0,15 mg/70 kg KG). Die Mittelwerte liegen nach Gabe von Sufentanil bei beiden Dosierungen höher als nach Fentanyl.

Abb. 3 : Mittelwertkurve der Vigilanz aus 9 Versuchspersonen - Darstellung in Dekaden mit Weckreizen. Die Abbildung zeigt eine stärkere hypnotische Wirkung von Sufentanil bis zur 40. min. Die Anzahl der Weckreize beträgt bei Sufentanil 38, bei Fentanyl 22 .

Abb. 4 : Mittelwertkurve der Vigilanz aus 6 Versuchspersonen - Darstellung in Dekaden mit Weckreizen. Die hypnotische Wirkung von Sufentanil ist bis zur 80. min stärker als nach Fentanyl. Bei beiden Mitteln waren keine Weckreize notwendig.

Abb. 5 : Darstellung der Gesamtverteilung der Graphoelemente - Summenkurve aus 9 bzw. 5 Versuchspersonen. Alle Graphoelemente liegen nach Sufentanil höher als nach Fentanyl.

Abb. 6 : Dekadendarstellung der G-Spindeln - Summenkurve aus 9 bzw. 5 Versuchspersonen. Die G-Spindeln als Kennzeichen leichter Schlafstiefen liegen bei der hohen Dosierung nach Sufentanil durchweg höher als nach Fentanyl. Bei der niedrigeren Dosierung liegen die Werte nach Sufentanil bis zur 60. min höher.

Abb. 7 : Mittelwertkurve der Atmung aus 9 Versuchspersonen nach Gabe von Sufentanil (0,025 mg/70 kg KG) und Fentanyl (0,25 mg/70 kg KG) bzw. aus 6 Versuchspersonen nach Gabe von Sufentanil (0,015 mg/70 kg KG) und Fentanyl (0,15 mg/70 kg KG). Die Atmung ist vor allem in der Initialphase nach Sufentanil etwas stärker herabgesetzt als nach Fentanyl.

Abb. 8 : Einzeldarstellung der Versuchsperson 2 nach Gabe von Sufentanil (0,025 mg/70 kg KG). Im Vigilosomnogramm sind tiefere und länger anhaltende Narkosestadien zu sehen. Die raschen Augenbewegungen des Wachzustandes (RAB) sind stark verringert, die langsamen Augenbewegungen (LAB) sind wechselnd. Die Atmung zeigt zeitweilig apnoeische Perioden. Die Pulsfrequenz ist wechselnd und etwas verringert, der Blutdruck ist schwankend.

Abb. 9 : Einzeldarstellung der Versuchsperson 2 nach Gabe von Fentanyl (0,25 mg/70 kg KG). Im Vigilosomnogramm zeigt sich ein Übergang in wechselnde leichte bis mittlere Narkosestadien, die bis zur 90. Minute anhalten. Die raschen Augenbewegungen (RAB) sind bei Narkoseeintritt stark verringert, die langsamen Augenbewegungen (LAB) reziprok zu RAB in den leichten Narkosestadien vermehrt. Die Atmung ist bei Narkoseeintritt verlangsamt, der Puls ist wechselnd und der Blutdruck (RR) in den initialen Narkosestadien vermindert.

Abb. 10 : Einzeldarstellung der Versuchsperson 11 nach Gabe von Sufentanil (0,015 mg/70 kg KG). Im Vigilosomnogramm sind langsam zunehmende, länger anhaltende leichte Narkosestadien zu sehen. Die RAB sind zeitweilig unterdrückt, die LAB vermehrt. Atmung und Pulsfrequenz sind wechselnd. Der RR ist nach Injektion zuerst verringert, dann vermehrt.

Abb.11 : Einzeldarstellung der Versuchsperson 11 nach Gabe von Fentanyl (0,15 mg/70 kg KG). Im Vigilosomnogramm tritt eine Vigilanzminderung bis zur 90. min auf. Die RAB sind nach Injektion zeitweilig vermindert, die LAB reziprok zu RAB zeitweilig vermehrt. Die Atmung ist wechselnd und zeitweilig verringert. Die Pulsfrequenz ist herabgesetzt, der RR ohne wesentliche Änderung.

Abb.12 : Einzeldarstellung der Versuchsperson 15 nach Gabe von Sufentanil (0,015 mg/70kg KG). Im Vigilosomnogramm sieht man einen Übergang in leichte Narkosestadien. Die RAB sind längere Zeit unterdrückt, die LAB verhalten sich reziprok zu RAB. Die Atmung und der Puls sind wechselnd, der RR erhöht.

Abb.13 : Einzeldarstellung der Versuchsperson 55 nach Gabe von Fentanyl (0,15 mg/70 kg KG). Im Vigilosomnogramm tritt eine zeitweilige Vigilanzänderung auf. Die RAB sind nach Injektion zeitweise unterdrückt, die LAB verhalten sich reziprok zu RAB. Die Atmung ist nach Injektion zeitweilig verlangsamt, der RR und der Puls sind wechselnd.

Abb.14a : EEG-Ableitung der Versuchsperson 2 nach Gabe von Fentanyl (0,25 mg/70 kg KG). Ausgangsverhalten mit spindeligem Alpha-Tätigkeit. Im Okulogramm (OG) zeigen sich reichlich rasche Bulbusbewegungen des Wachzustandes, im EKG ein regelmässiger Sinusrhythmus. Die Atmung ist tief und regelmässig.

2. min : Nach Injektion von Fentanyl zeigt sich unregelmässiger Alpha-Tätigkeit, zeitweise diffuse 5-6/sec-Wellen und unterlagerte 2/sec-Wellen. Im OG fehlen rasche Bulbusbewegungen, im EKG ist die Pulsfrequenz etwas verlangsamt. Die Atmung ist flach und langsam.

8. min : Höhere, diffuse 5-6/sec-Wellen, zeitweilig unterlagerte 2-3/sec-Wellen. Im OG fehlen rasche Bulbusbewegungen, das EKG ist unverändert.

Abb.14b: Fortsetzung von Abb.14a

10. min : Diffuse, langsame Tätigkeit mit höheren, bilateralen 2-3/sec-Wellen mit steilen Formen frontal. Zeitweilig Überlagerte, raschere Tätigkeit. Im OG langsame, pendelförmige Bulbusbewegungen, im EKG beschleunigte Pulsfrequenz. Die Atmung ist flach mit apnoischen Perioden; nach Anruf vertiefte Atmung und im EEG aktivierte 5-6/sec Tätigkeit.

Abb.14c: Fortsetzung von Abb.14b

13. min : Langsame Tätigkeit, zeitweise raschere 6-7/sec-Wellen.

29. min : Zeitweise dominierende 5/sec-Wellen, spärliche 2/sec-Wellen. Im OG langsame Bulbusbewegungen, im EKG beschleunigte Pulsfrequenz. Atmung tief und regelmässig.

42. min : Zeitweilig langsame Tätigkeit im EEG.

Abb.14d: Fortsetzung von Abb.14c

55. min : Zeitweilig Alpha-Wellen-Spindeln und langsame Bulbusbewegungen.

65. min : Vermehrt langsame Tätigkeit, bilaterale Delta-Wellen mit steilen Formen.

73. min : Einzelne bilaterale langsame Wellen, gemischte langsame und rasche Tätigkeit.

Abb.14e: Fortsetzung von Abb.14d

74. min : Höhere langsame Tätigkeit. Weckreaktionen und Aktivierung rascher Tätigkeit.

88. min : Wechselnde, niedrige, langsame Tätigkeit.

90. min : Niedrige 5-6/sec-Wellen von unregelmässigen Alpha-Wellen überlagert (Ausgangsverhalten noch nicht völlig wiederhergestellt).

Abb.15a: EEG-Ableitung der Versuchsperson 2 nach Gabe von Sufentanil (0,025mg/70 kg KG).

Ausgangsverhalten dem von Abb.14a vergleichbar.

2. min : Nach Injektion von Sufentanil höhere, langsame Tätigkeit.

4. min : Langsame Tätigkeit mit apnoeischen Perioden.

7. min.: Langsame Tätigkeit mit tiefer Atmung.

Abb.15b: Fortsetzung von Abb.15a

9. min : Dominierend hohe, langsame 2-3/sec-Tätigkeit und 4-5/sec-Tätigkeit. Auftreten von apnoeischen Perioden.

(10.-12. min Apnoe mit künstlicher Beatmung).

Abb.15c: Fortsetzung von Abb.15b

18. min : Niedrige, langsame Tätigkeit.

19. min : Zeitweilig regelmässiger 5-6/sec-Wellen und langsamere Bulbusbewegungen.

26. min : Zeitweise wieder höhere, langsame Tätigkeit und einzelne 2/sec-Wellen mit steilen Formen.

Abb.15d: Fortsetzung von Abb.15c

27. min : Gruppen von höheren, bilateralen, langsamen Wellen.

35. min : Niedrigere, unregelmässige, langsame Tätigkeit von langsameren Wellen Überlagert.

37. min : Bilaterale, langsame Wellen (K-Komplexe), Weckreaktionen mit rascher Tätigkeit. Myoklonus.

Abb.15e: Fortsetzung von Abb.15d

58. min : Zeitweilig aktivierte, unregelmässige, rasche Tätigkeit mit langsamen Bulbusbewegungen.

87. min : Zeitweise langsame Tätigkeit, Weckreaktionen.

(Der Vergleich mit Abb.14a-e zeigt nach Sufentanil den Bestand von länger anhaltender höherer und langsamerer Tätigkeit).

Abb.16a: EEG-Ableitung der Versuchsperson 11 nach Gabe von Fentanyl (0,15 mg/70 kg KG).
Ausgangsverhalten mit spindeliger Alpha-Tätigkeit.
2,5. min : Nach Injektion von Fentanyl unterlagerte, langsame Tätigkeit.
6,5. min : Wechselnde langsame und rasche Tätigkeit.

Abb.16b: Fortsetzung von Abb.16a
18. min : Bilaterale 3-4/sec-Gruppen.
25. min : Höhere, bilaterale 3/sec-Serien.
38. min : Bilaterale 3-4/sec-Serien.

Abb.16c: Fortsetzung von Abb.16b
46. min : Diffuse, langsame Tätigkeit.

Abb.16d: Fortsetzung von Abb.16c
74. min : Niedrigere 3-4/sec-Gruppen.
85. min : Wiederholt 3/sec-Gruppen, häufigere Alpha-Wellen.
90. min : Rückkehr zum Ausgangsverhalten, Alpha-Tätigkeit etwas höher.

Abb.17a: EEG-Ableitung der Versuchsperson 11 nach Gabe von Sufentanil (0,015 mg/70 kg KG).
Ausgangsverhalten dem von Abb.16a vergleichbar.
5. min : Nach Injektion von Sufentanil länger anhaltende, unregelmässige 3-4/sec-Tätigkeit und einzelne höhere 3/sec-Gruppen. Apnoeische Periode.

Abb.17b: Fortsetzung von Abb.17a
16.min : Höhere, unregelmässige 2-3/sec-Gruppen.
26. min : Anhaltend langsame Tätigkeit.
36. min : Kürzere 2-3/sec-Gruppen.

Abb.17c: Fortsetzung von Abb.17b
46.min : Höhere 1-2/sec-Serien.
56.min : Kürzere 2-3/sec-Serien. Zeitweilig rasche Tätigkeit.

Abb.17d: Fortsetzung von Abb.17c

73. min : Kürzere 2-3/sec-Serien.

86. min : 2-3/sec-Gruppen, zeitweise Alpha-Tätigkeit.

89. min : Unterlagerte 2/sec-Gruppen.

(Der Vergleich mit Abb.16a-d zeigt nach Sufentanil längeranhaltende, unregelmässigere, langsame Tätigkeit).

Abb.18a: EEG-Ableitung der Versuchsperson 15 nach Gabe von Fentanyl (0,15 mg/70 kg KG).

Ausgangsverhalten mit etwas unregelmässiger Alpha-Tätigkeit.

3. min : Nach Injektion von Fentanyl gemischte, langsame und rasche Tätigkeit.

14. min : Unverändert.

20. min : Zeitweilig reaktivierte Alpha-Tätigkeit.

Abb.18b: Fortsetzung von Abb.18a

37.-89. min : Wechselnde 5-7/sec-Tätigkeit, zeitweise von Alpha-Wellen überlagert.

Abb.19a: EEG-Ableitung der Versuchsperson 15 nach Gabe von Sufentanil (0,015 mg/70 kg KG).

Ausgangsverhalten dem von Abb.18a vergleichbar.

5. min : Nach Injektion von Sufentanil diffuse 5-6/sec-Tätigkeit.

14. min : Unregelmässige, langsame Tätigkeit.

18. min : Anhaltend unregelmässige, langsame Tätigkeit und einzelne höhere, langsame Wellen.

Abb.19b: Fortsetzung von Abb.19a

22. min : Einzelne höhere, bilaterale 4-5/sec-Gruppen.

27. min : Einzelne bilaterale, langsame Wellen, zeitweilig reaktivierte Alpha-Tätigkeit.

35. min : Niedrige, langsame Tätigkeit, einzelne höhere, bilaterale, steile Wellen.

40. min : Unverändert.

Abb.19c: Fortsetzung von Abb.19b

48. min : Einzelne höhere, bilaterale, langsame Wellen.

56. min : Unverändert.

60. min : Zeitweilig Weckreaktionen, Aktivierung von rascher Tätigkeit.

84. min : Wechselnd diffuse 5-6/sec-Tätigkeit und reaktivierte Alpha-Tätigkeit.

(Der Vergleich mit Abb.18a-b zeigt nach Sufentanil höhere, bilaterale, langsame Wellen).

Loomis et al. (9)	Kugler (7)	EEG-Muster		Narkose- stadien	EEG-Muster Führendes Kennzeichen	
		Führendes Kennzeichen	Reaktion			
	Wachheit	A 0	α-occipital	Visuelle Block- reaktion (VBR)	Wachheit	Normvariante
A	Ver- ringerte Vigilanz	A 1 A 2	α-Diffusion α niedrig, spär- lich, langsam, niedrig	VBR verringert VBR paradox	Induktion	α-Abflachung
B	Schläfrig- keit	B 0 B 1 B 2	α niedrig, α vereinzelt α niedrig, spär- lich langsam, spärlich	VBR fehlt niedrige Vertex- Wellen hohe Vertex- Wellen		Gemischte rasche und unterlagert langsame Wellen
C	Leichter Schlaf	C 0 C 1 C 2	α hoch, 30% der Zeit α α hoch, 50% der Zeit α α hoch, langsam, kontinuierlich	K-Komplexe Leichte Narkose		niedrige, lang- same Tätigkeit von niedrigen raschen Wellen überlagert

Tab. 1: Einteilung der EEG-Stadien und ihre Beziehung zum Wach-Schlafverhalten (EEG-Stadien nach Loomis et al. (9) und Modifikation von Kugler (7)).

Fortsetzung

D	Mittlerer Schlaf	D 0 D 1 D 2	♂ bis 30% der Zeit ♂ bis 50% der Zeit ♂ bis 80% der Zeit	breite K-Komplexe ♂-Aktivitäten	Mittlere Narkose	mittelhohe bis hohe langsame Tätigkeit
E	Tiefer Schlaf	E 0 E 1 E 2	♂ kontinuierlich ♂ sehr hoch ♂ sehr langsam und hoch	keine	Tiefe Narkose	hohe langsame Tätigkeit
		F	periodisch langsame Gruppen / flache Strecken	keine	Komatöses Narkosestadium (Toleranzgrenze)	periodisch langsame Tätigkeit Gruppen / flache Strecken
	Rasche Augenbewegung	B / REM	niedrig, rasch A 1 -B 2 mit Augenbewegungen	z.T. keine (B) z.T. Vertex-Wellen		

VP Nr.		1	2	3	4	5	6	7	10	12	n=
Schmerzen (Kopf, Injektionsstelle)	S	+	o	+	o	o	o	o	+	o	3
	F	+	+	+	o	o	o	o	o	o	3
Schwindel	S	o	o	o	o	o	o	o	+	o	1
	F	o	o	+	o	o	o	o	o	o	1
Übelkeit	S	o	o	o	o	o	o	+	o	+	2
	F	o	o	+	o	o	o	o	o	o	1
Brechreiz	S	o	o	o	o	o	o	+	o	o	1
	F	o	o	+	o	o	o	o	o	o	1
Zyanose (Lippen, Finger)	S	+	++	+	+	o	+	+	+	+	8
	F	+	+	+	+	o	o	+	o	+	6
Atemnot	S	o	+	o	o	+	+	+	o	+	5
	F	o	o	o	o	o	o	o	o	o	0
Apnoe	S	+	+	+	+	o	o	o	o	o	4
	F	+	+	o	o	o	o	o	o	o	2
Wärmegefühl	S	+	+	+	+	+	+	+	+	o	8
	F	+	+	+	+	+	+	o	+	o	7
Schwitzen	S	++	o	o	o	o	o	++	+	o	3
	F	o	o	++	o	++	o	o	o	o	2
Euphorie	S	+	+	+	o	o	+	+	o	+	6
	F	+	o	o	+	o	+	+	o	+	4
Sexuelle Gefühle	S	+	+	o	o	o	o	o	o	o	2
	F	o	o	o	o	o	o	o	o	o	0
Gedankenflucht	S	o	o	o	o	+	+	o	+	+	4
	F	o	+	o	o	+	+	o	o	+	4
Schneller Wirkungseintritt	S	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9
	F	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9

Tab.2: Objektive und subjektive Symptome der Versuchspersonen während des Versuchs bei Gabe von

S = S-Pentanyl (0,025 mg / 70 kg KG) Bzw.

F = Fentanyl (0,25 mg / 70 kg KG)

(o = nein , + = ja , ++ = stark)

VP Nr.		8	9	11	13	14	15	n=
Schmerzen (Kopf, Injektionsstelle)	S	o	o	o	o	+	o	1
	F	o	o	o	o	+	+	2
Schwindel	S	+	o	o	o	o	o	1
	F	o	o	o	o	o	o	0
Übelkeit	S	o	+	o	o	o	o	1
	F	o	o	o	o	+	+	2
Brechreiz	S	o	+	o	o	o	o	1
	F	o	o	o	o	o	+	1
Zyanose (Lippen, Finger)	S	o	o	+	+	+	+	4
	F	+	o	+	+	+	+	5
Atemnot	S	o	o	o	+	o	o	1
	F	o	o	o	o	o	o	0
Apnoe	S	o	o	o	o	o	o	0
	F	o	o	o	o	o	o	0
Wärmegefühl	S	+	o	+	+	+	+	5
	F	+	+	+	+	+	+	6
Schwitzen	S	o	o	o	o	o	o	0
	F	o	o	o	o	o	o	0
Euphorie	S	o	o	o	+	o	+	2
	F	o	+	o	+	o	+	3
Sexuelle Gefühle	S	+	+	o	o	o	o	2
	F	o	o	o	o	o	o	0
Gedankenflucht	S	+	+	o	+	+	+	5
	F	o	+	o	o	+	o	2
Schneller Wirkungseintritt	S	o	o	o	+	+	+	3
	F	+	+	+	o	o	+	4

Tab.3: Objektive und subjektive Symptome der Versuchspersonen während des Versuchs bei Gabe von

S = S-Pentanyl (0,015 mg / 70 kg KG) bzw.

F = Pentanyl (0,15 mg / 70 kg KG)

(o = nein , + = ja , ++ = stark)

VP Nr.		1	2	3	4	5	6	7	10	12	n=
Schmerzen	S	+	o	o	o	o	o	o	o	o	1
	F	+	+	o	o	o	o	o	o	o	2
Übelkeit	S	+	o	+	o	o	o	o	o	o	2
	F	o	o	o	o	+	o	o	o	o	1
Breachreiz	S	o	o	o	o	o	o	+	o	o	1
	F	o	o	o	o	+	o	+	o	o	2
Erbrechen	S	o	o	o	o	o	o	+	o	o	1
	F	o	o	o	o	+	o	o	o	o	1
Schwindel	S	+	o	+	o	o	o	+	o	o	3
	F	+	o	o	o	+	o	o	+	+	4

Tab.4: Symptome der Versuchspersonen unmittelbar nach dem Versuch bei Gabe von

S = S-Pentanyl (0,025 mg / 70 kg KG) bzw.

F = Fentanyl (0,25 mg / 70 kg KG)

(o = nein , + = ja)

VP Nr.		8	9	11	13	14	15	n=
Schmerzen	S	o	o	+	o	o	o	1
	F	o	o	o	o	+	o	1
Übelkeit	S	o	o	o	+	o	o	1
	F	o	o	o	o	o	+	1
Breachreiz	S	o	o	o	o	o	o	0
	F	o	o	o	o	o	o	0
Erbrechen	S	o	o	o	o	o	o	0
	F	o	o	o	o	o	o	0
Schwindel	S	o	o	+	o	+	+	3
	F	+	o	o	o	+	+	3

Tab. 5: Symptome der Versuchspersonen unmittelbar nach dem Versuch bei Gabe von

S = S-Pentanyl (0,015 mg / 70 kg KG) bzw.

F = Fentanyl (0,15 mg / 70 kg KG)

(o = nein , + = ja)

VP Nr.	1	2	3	4	5	6	7	10	12	MW
min.										
-10	190/ 70	110/ 80	120/ 70	100/ 60	110/ 70	140/ 90	110/ 60	110/ 80	100/ 70	110/ 70
-4	100/ 70	110/ 70	120/ 70	100/ 70	110/ 70	130/ 70	100/ 60	120/ 70	110/ 60	110/ 70
0	110/ 80	110/ 70	-	100/ 70	110/ 70	-	110/ 60	110/ 70	110/ 60	110/ 70
2	110/ 80	90/ 70	120/ 80	100/ 60	110/ 70	130/ 80	130/ 60	120/ 80	110/ 80	115/ 75
4	110/ 80	90/ 60	130/ 80	100/ 60	110/ 70	130/ 80	130/ 60	130/ 80	110/ 60	115/ 70
6	110/ 80	90/ 60	130/ 80	100/ 60	110/ 70	130/ 80	130/ 60	120/ 80	110/ 60	115/ 70
8	110/ 80	90/ 70	140/ 70	100/ 60	110/ 70	130/ 70	130/ 70	120/ 70	120/ 60	115/ 70
10	110/ 80	100/ 70	140/ 70	-	110/ 70	130/ 70	120/ 60	120/ 70	120/ 60	120/ 70
20	110/ 80	100/ 70	140/ 80	100/ 60	110/ 60	130/ 80	130/ 60	120/ 70	120/ 70	120/ -20
30	110/ 80	110/ 70	130/ 70	110/ 70	110/ 70	130/ 80	120/ 60	120/ 70	120/ 70	115/ 70
40	110/ 80	110/ 80	140/ 70	110/ 70	100/ 60	130/ 70	110/ 50	110/ 70	110/ 60	110/ 70
50	110/ 80	110/ 80	130/ 70	110/ 70	100/ 60	130/ 80	100/ 60	110/ 70	110/ 60	110/ 70
60	120/ 80	110/ 80	130/ 70	110/ 70	100/ 70	130/ 80	100/ 60	120/ 70	110/ 60	115/ -70
70	120/ 80	110/ 80	130/ 70	110/ 70	100/ 70	120/ 70	110/ 60	110/ 80	110/ 60	115/ -70
80	120/ 90	110/ 80	140/ 70	110/ 70	100/ 70	120/ 70	110/ 60	110/ 70	110/ 60	115/ 70
90	120/ 80	110/ 80	140/ 70	110/ 70	100/ 70	120/ 70	110/ 60	120/ 70	110/ 60	115/ 70

Tab.6 : Blutdruck bei Gabe vom Fentanyl (0,25 mg / 70 kg KG)

VP Nr.	1	2	3	4	5	6	7	10	12	MW
min.										
-10	100/ 75	100/ 70	110/ 60	110/ 70	110/ 70	130/ 80	110/ 70	110/ 70	110/ 70	110/ 70
-4	100/ 75	100/ 60	110/ 60	110/ 70	110/ 70	130/ 90	110/ 60	110/ 70	110/ 70	110/ 70
0	105/ 70	-	100/ 70	110/ 80	110/ 70	130/ 90	110/ 70	-	100/ 70	110/ 75
2	100/ 70	100/ 60	100/ 70	110/ 70	110/ 60	130/ 70	120/ 70	-	110/ 70	110/ 75
4	105/ 70	100/ 70	100/ 60	110/ 70	110/ 60	130/ 70	120/ 70	-	110/ 80	110/ 70
6	100/ 65	100/ 60	100/ 60	110/ 80	110/ 60	130/ 70	120/ 70	120/ 60	130/ 80	115/ 70
8	110/ 60	-	100/ 60	110/ 80	110/ 60	-	110/ 60	-	120/ 70	110/ 65
10	105/ 70	-	100/ 60	110/ 80	110/ 60	130/ 70	120/ 60	130/ 60	130/ 70	115/ 65
20	105/ 60	120/ 60	120/ 70	120/ 80	110/ 50	120/ 70	110/ 50	120/ 60	110/ 70	115/ 65
30	105/ 60	110/ 80	120/ 70	120/ 80	110/ 50	130/ 70	110/ 60	120/ 60	120/ 60	115/ 65
40	95/ 55	110/ 90	120/ 60	120/ 70	100/ 50	130/ 70	110/ 60	120/ 60	100/ 70	110/ 65
50	95/ 60	100/ 80	120/ 60	120/ 80	100/ 50	130/ 70	110/ 60	110/ 60	110/ 60	110/ 65
60	95/ 60	100/ 70	110/ 70	120/ 80	100/ 50	130/ 70	110/ 60	110/ 60	110/ 60	110/ 65
70	95/ 65	110/ 80	110/ 70	120/ 80	100/ 50	130/ 70	-	120/ 60	110/ 70	110/ 70
80	95/ 65	110/ 80	120/ 70	120/ 80	100/ 60	130/ 70	100/ 60	120/ 70	100/ 60	110/ 70
90	100/ 70	110/ 80	120/ 70	120/ 80	100/ 60	130/ 70	100/ 60	110/ 80	110/ 60	110/ 70

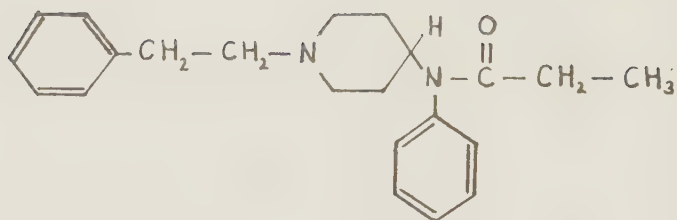
Tab. 3 : Blutdruck bei Gabe von Sufentanil (0,025 mg / 70 kg KG)

7P Nr.	8	9	11	13	14	15	MW
min							
-10	120/ 70	120/ 60	110/ 60	120/ 80	100/ 70	120/ 60	115/ 65
-4	120/ 70	120/ 60	110/ 60	120/ 80	100/ 70	110/ 70	115/ 70
0	-	-	-	120/ 70	90/ 60	110/ 60	110/ 60
2	140/ 80	130/ 60	110/ 60	130/ 80	95/ 55	110/ 60	120/ 70
4	130/ 80	-	110/ 60	130/ 80	95/ 60	110/ 60	115/ 70
6	140/ 80	140/ 60	-	140/ 80	90/ 60	110/ 60	125/ 70
8	140/ 80	-	120/ 50	140/ 80	100/ 70	120/ 60	125/ 70
10	140/ 80	140/ 60	110/ 50	140/ 70	100/ 70	120/ 60	125/ 65
20	130/ 80	130/ 60	110/ 50	120/ 70	100/ 60	120/ 60	120/ 65
30	120/ 70	120/ 60	110/ 50	120/ 80	100/ 70	110/ 60	115/ 65
40	120/ 70	120/ 60	110/ 50	130/ 90	90/ 70	120/ 60	115/ 70
50	120/ 70	120/ 60	110/ 50	120/ 90	90/ 60	110/ 60	110/ 65
60	120/ 70	120/ 60	110/ 50	110/ 80	90/ 70	120/ 60	110/ 65
70	120/ 70	120/ 60	110/ 50	130/ 80	100/ 80	120/ 80	115/ 70
80	120/ 70	130/ 60	110/ 50	120/ 90	90/ 70	130/ 70	115/ 70
90	130/ 80	130/ 70	110/ 50	120/ 80	100/ 70	110/ 60	115/ 70

Tab. 8 : Blutdruck bei Gabe von Pentanyl (0,15 mg / kg

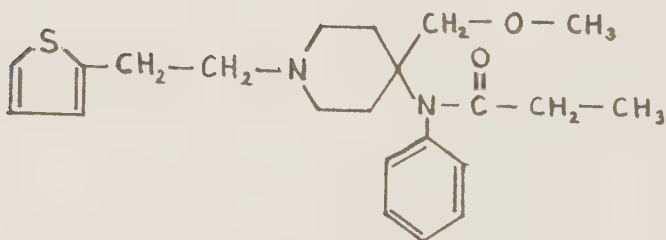
VP Nr.	8	9	11	13	14	15	MW
min							
-10	120/ 70	110/ 60	110/ 60	110/ 80	100/ 60	110/ 60	110/ 65
-4	130/ 70	110/ 70	110/ 60	110/ 70	100/ 70	120/ 70	110/ 70
0	-	120/ 70	110/ 60	110/ 70	100/ 70	120/ 60	115/ 65
2	130/ 70	120/ 60	100/ 60	110/ 80	100/ 60	120/ 60	110/ 65
4	130/ 70	120/ 60	100/ 60	120/ 70	100/ 60	130/ 60	115/ 60
6	130/ 70	120/ 60	100/ 60	130/ 70	110/ 70	120/ 70	120/ 70
8	130/ 70	120/ 60	110/ 60	130/ 80	110/ 60	120/ 70	120/ 70
10	120/ 70	130/ 60	120/ 70	130/ 80	100/ 70	130/ 60	120/ 70
20	120/ 70	120/ 60	120/ 60	130/ 70	100/ 60	130/ 70	120/ 65
30	120/ 60	120/ 60	110/ 60	120/ 70	100/ 60	130/ 60	115/ 60
40	110/ 60	110/ 60	110/ 50	120/ 70	110/ 70	130/ 70	115/ 65
50	120/ 60	120/ 60	110/ 70	110/ 70	110/ 60	130/ 70	115/ 65
60	110/ 60	110/ 60	110/ 60	110/ 70	90/ 70	130/ 80	110/ 65
70	110/ 70	110/ 70	110/ 60	110/ 70	90/ 60	130/ 70	110/ 65
80	110/ 70	120/ 70	110/ 60	110/ 70	90/ 70	130/ 80	110/ 70
90	120/ 70	120/ 80	110/ 60	120/ 80	100/ 70	130/ 70	115/ 70

Tab. 9 : Blutdruck bei Gabe von Sufentanyl (0,015 mg / kg KG)



Fentanyl

(1-N-2-Phenäthyl-4-N-propionyl-anilino-piperidin)



Sufentanil

(N-4-Methoxymethyl-1-2-2-thienylethyl-4-piperidinyll-
N-phenylpropanamid)

Abb. 1 : Strukturformel von Fentanyl und Sufentanil

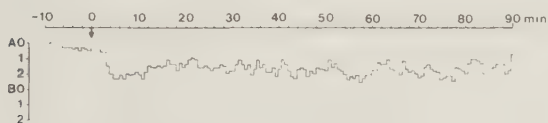
VIGILANZ bei S-FENTANYL 0.025 mg / 70 kg KG

Mittelwert - Kurve aus 9 Vpn



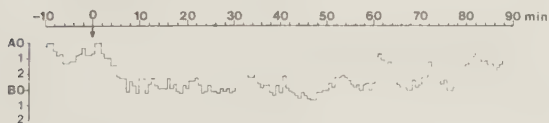
VIGILANZ bei FENTANYL 0.25 mg / 70 kg KG

Mittelwert - Kurve aus 9 Vpn



VIGILANZ bei S-FENTANYL 0.015 mg / 70 kg KG

Mittelwert - Kurve aus 6 Vpn



VIGILANZ bei FENTANYL 0.15 mg / 70 kg KG

Mittelwert - Kurve aus 6 Vpn

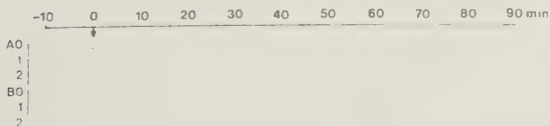
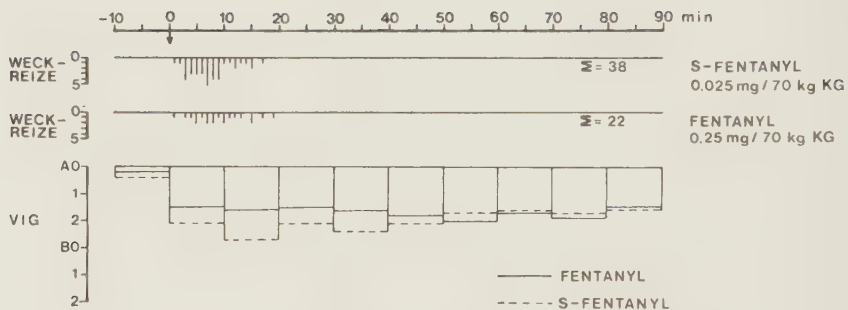
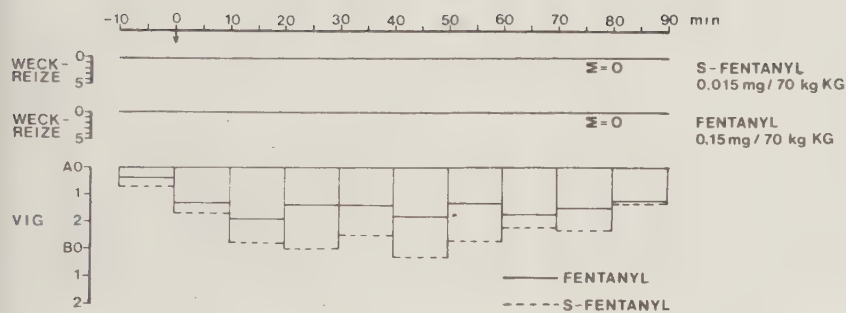


Abb. 2 : Mittelwertkurven der Vigilanz



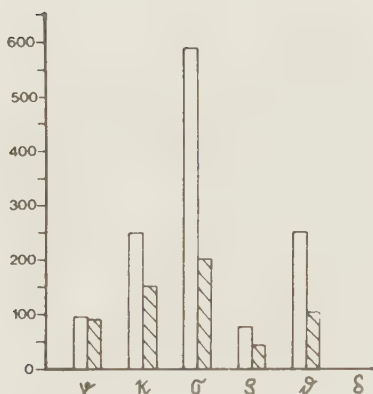
Mittelwert-Kurve aus 9 Vpn

Abb. 3 : Mittelwertkurve der Vigilanz aus 9 Versuchspersonen - Darstellung in Dekaden mit Weckreizen



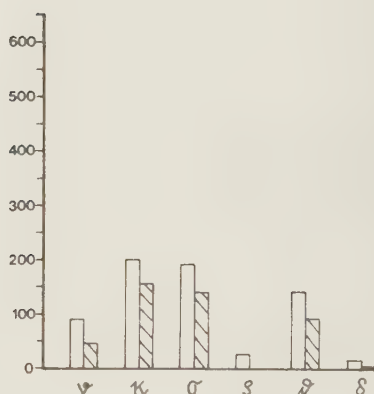
Mittelwert-Kurve aus 6 Vpn

Abb. 4 : Mittelwertkurve der Vigilanz aus 6 Versuchspersonen - Darstellung in Dekaden mit Weckreizen



Summenkurve aus 9 Vpn

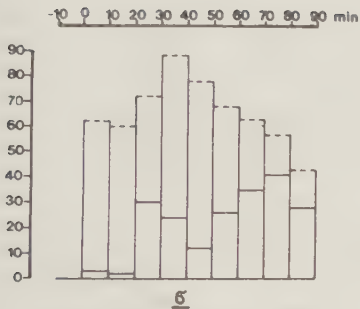
□ S-FENTANYL 0,025 mg / 70 kg KG
 ▨ FENTANYL 0,25 mg / 70 kg KG



Summenkurve aus 5 Vpn

□ S-FENTANYL 0,015 mg / 70 kg KG
 ▨ FENTANYL 0,15 mg / 70 kg KG

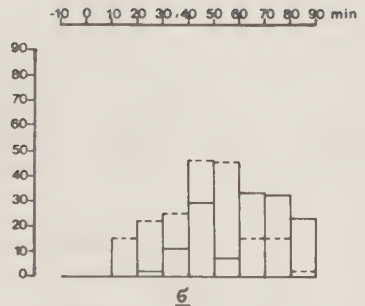
Abb. 5 : Darstellung der Gesamtverteilung der Grapho-
 elemente - Summenkurve aus 9 bzw. 5 Versuchs-
 personen



Summenkurve aus 9 Vpn

--- S-FENTANYL 0,025 mg / 70 kg KG

— FENTANYL 0,25 mg / 70 kg KG



Summenkurve aus 5 Vpn

--- S-FENTANYL 0,015 mg / 70 kg KG

— FENTANYL 0,15 mg / 70 kg KG

Abb. 6 : Dekadendarstellung der G-Spindeln - Summenkurve aus 9 bzw. 5 Versuchspersonen

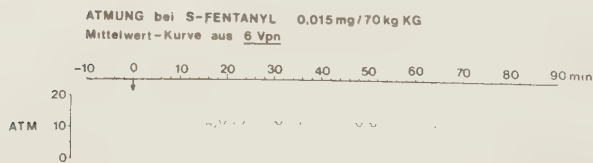
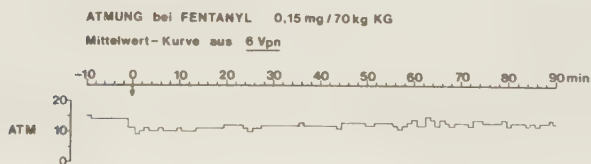
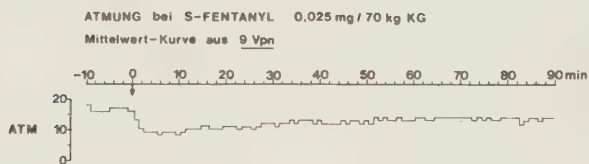
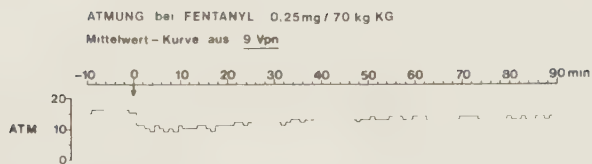


Abb. 7 : Mittelwertkurven der Atmung

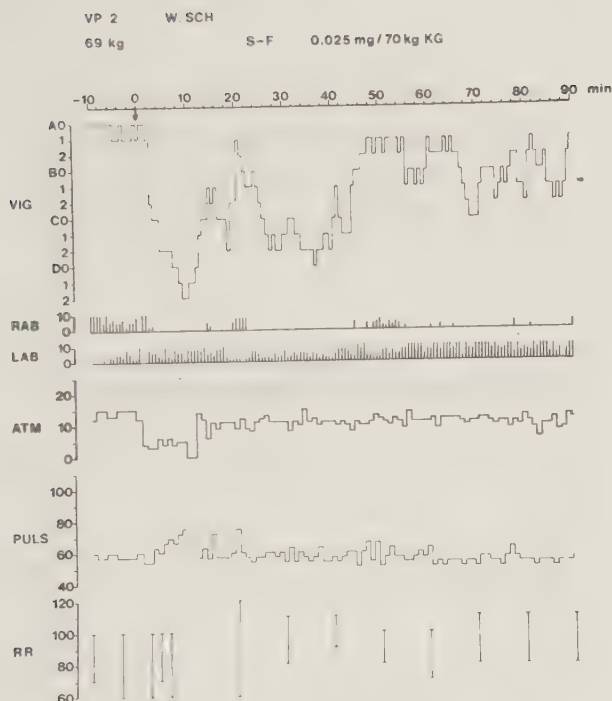


Abb. 8 : Einzeldarstellung der Versuchsperson 2
bei Gabe von Sufentanil (0,025 mg / 70 kg KG)

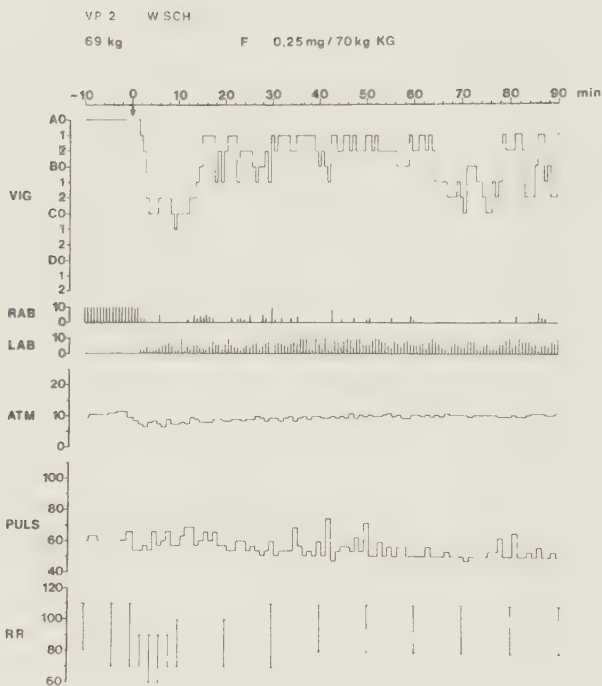


Abb. 9 : Einzeldarstellung der Versuchsperson 2
bei Gabe von Fentanyl (0,25 mg / 70 kg KG)

VP 11 R.G.

56 kg

S-F

0,015 mg / 70 kg KG

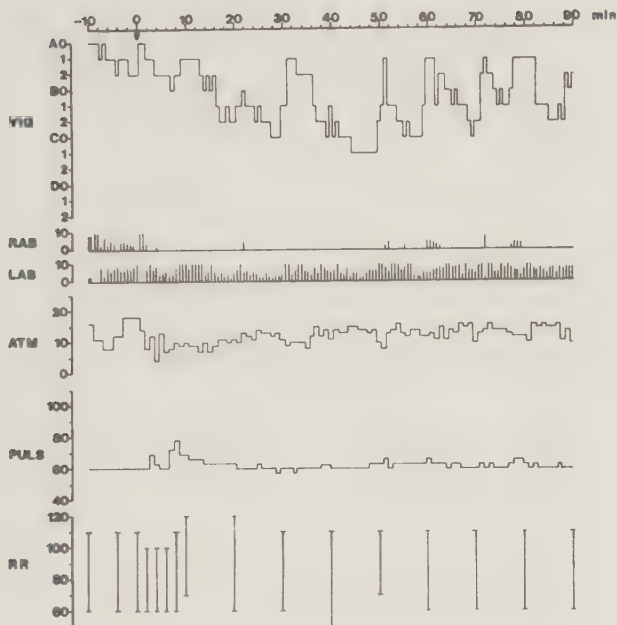


Abb. 1a : Einzeldarstellung der Versuchsperson 11
bei Gabe von Sufentanil (0,015 mg / 70 kg KG)

VP 11 R.G.

56 kg

F 0,15 mg / 70 kg KG

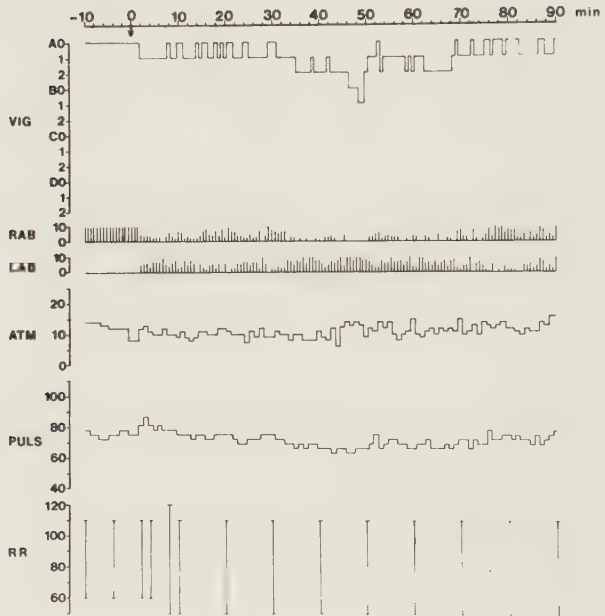


Abb. 11 : Einzeldarstellung der Versuchsperson 11
bei Gabe von Fentanyl (0,15 mg / 70 kg KG)

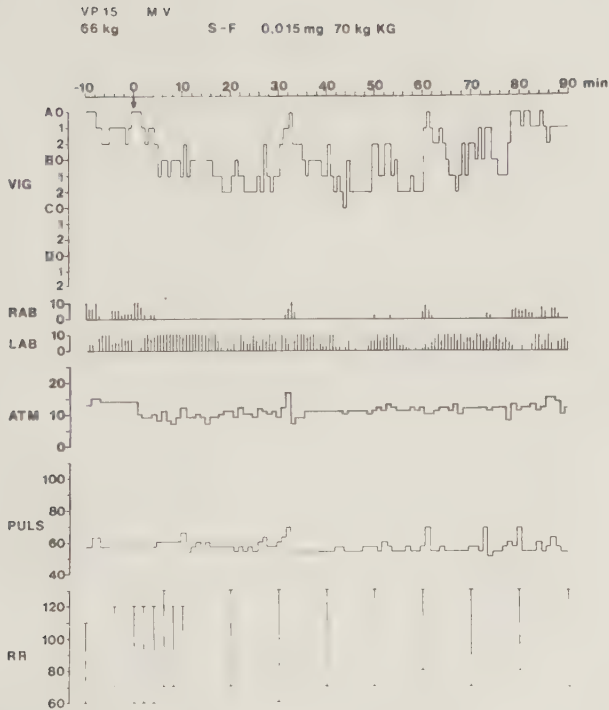


Abb. 12 : Einzeldarstellung der Versuchsperson 15
bei Gabe von Sufentanil (0,015 mg / 70 kg KG)

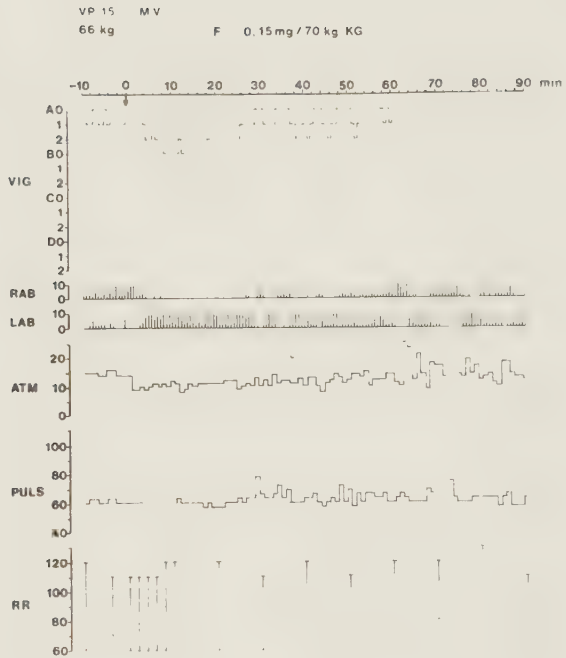


Abb. 13 : Einzeldarstellung der Versuchsperson 15
bei Gabe von Fentanyl (0,15 mg / 70 kg KG)

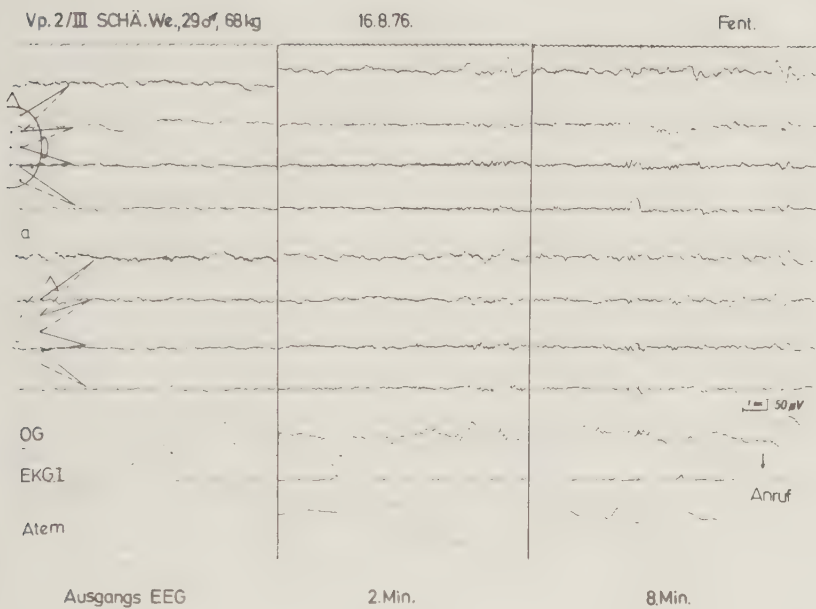


Abb. 14a: EEG-Ableitung der Versuchsperson 2 nach Gabe
von Fentanyl (0,25 mg/70 kg KG)

Vp. 2/III SCHÄ We., 29♂, 68 kg

16.8.76.

Fent.

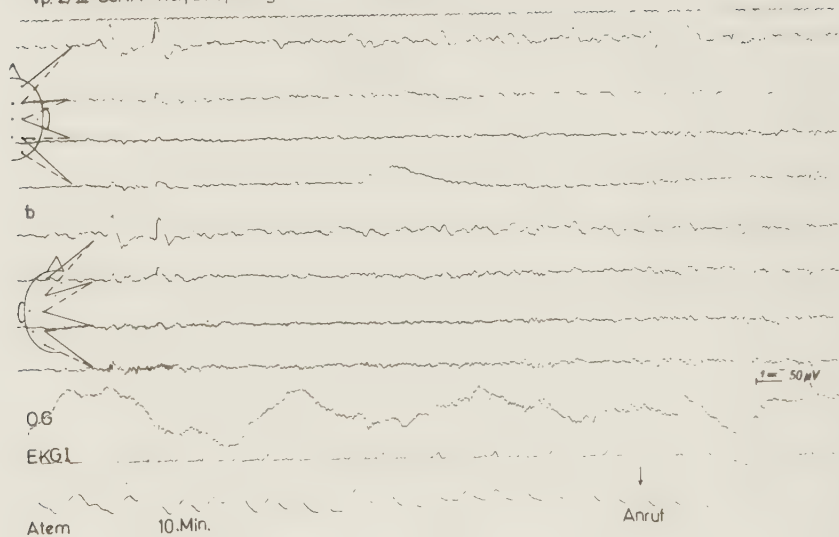


Abb.14b: Fortsetzung von Abb.14a

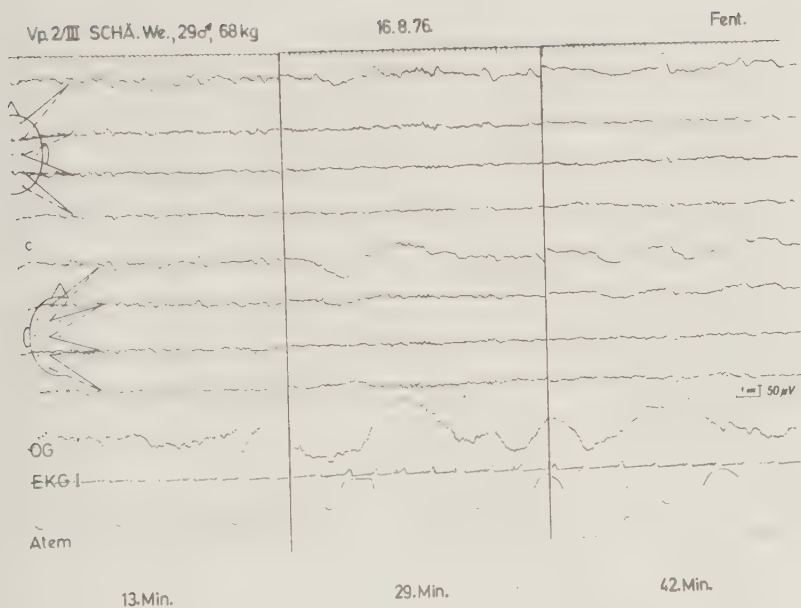


Abb. 14c: Fortsetzung von Abb. 14b .

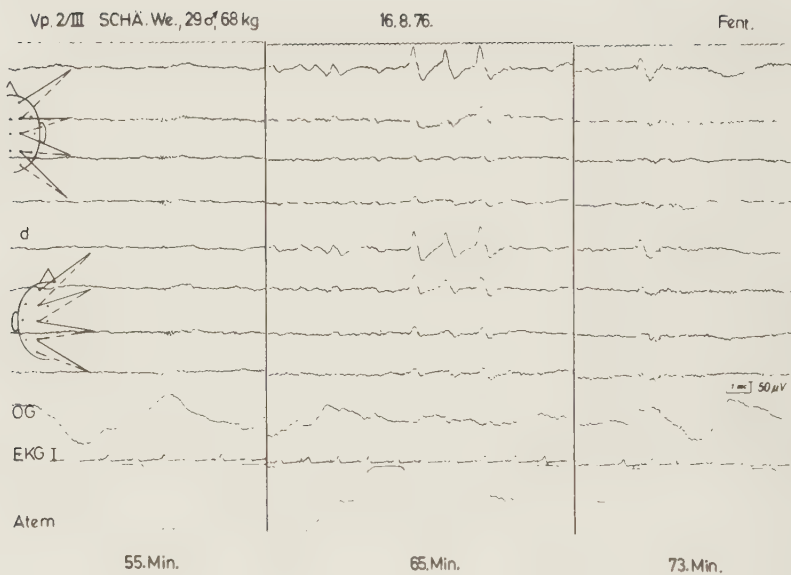


Abb.14d: Fortsetzung von Abb.14c

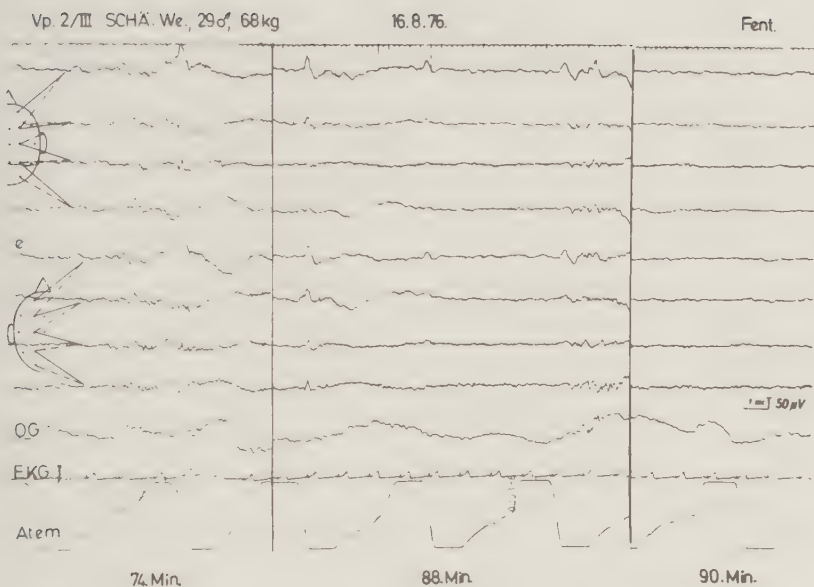


Abb. 14e: Fortsetzung von Abb. 14d

Vp.2/IV SCHÄ.We., 29♂, 69 kg

23.8.76.

S-Fent.

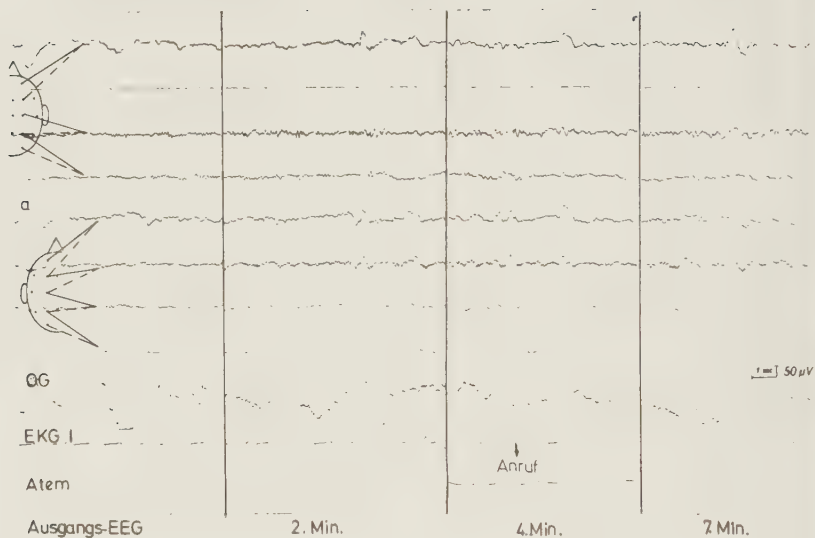


Abb. 15a : EEG-Ableitung der Versuchsperson 2 nach Gabe von Sufentanil (0,025 mg / 70 kg KG)

Vp. 2 / IV SCHÄ. We., 29d⁸, 69 kg

23.8.76

S-Fent.

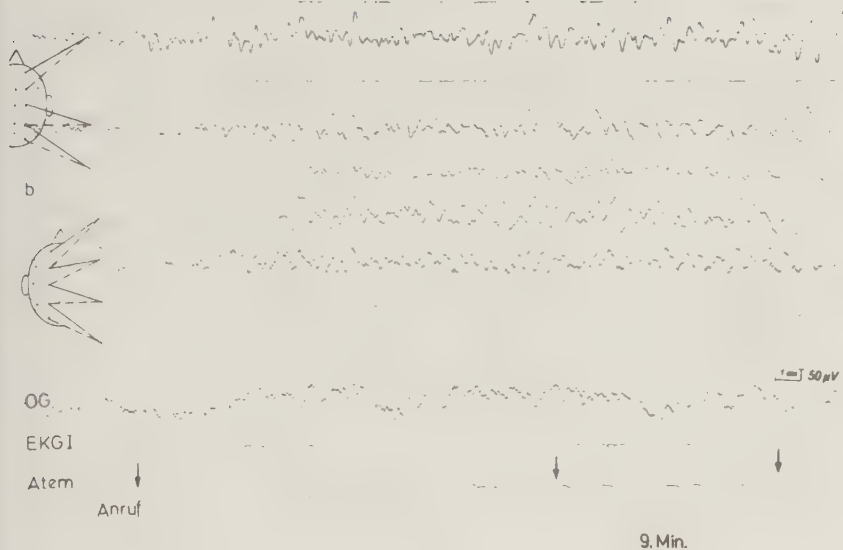


Abb.15b: Fortsetzung von Abb.15a

Vp. 2/IV SCHÄ. We., 29st, 69 kg

23.8.76.

S-Fent.

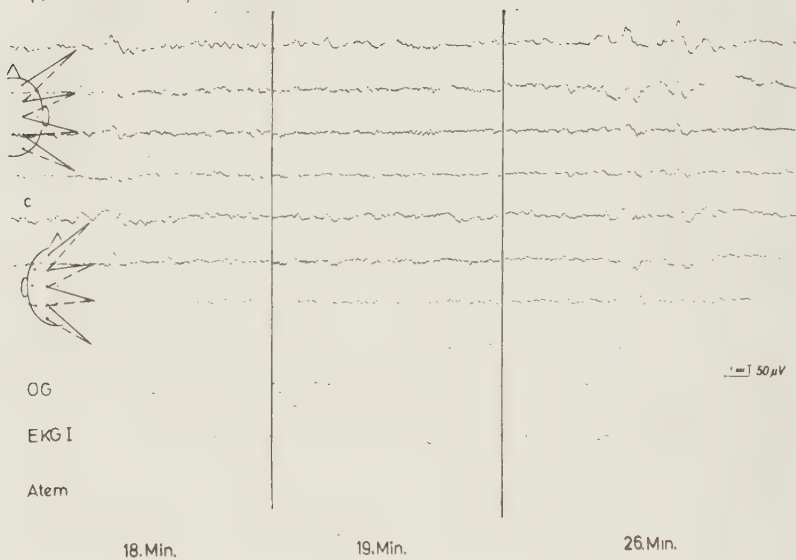


Abb. 15c: Fortsetzung von Abb. 15b

Vp.2/IV SCHÄ.We., 29♂, 69 kg

23.8.76.

S-Fent.

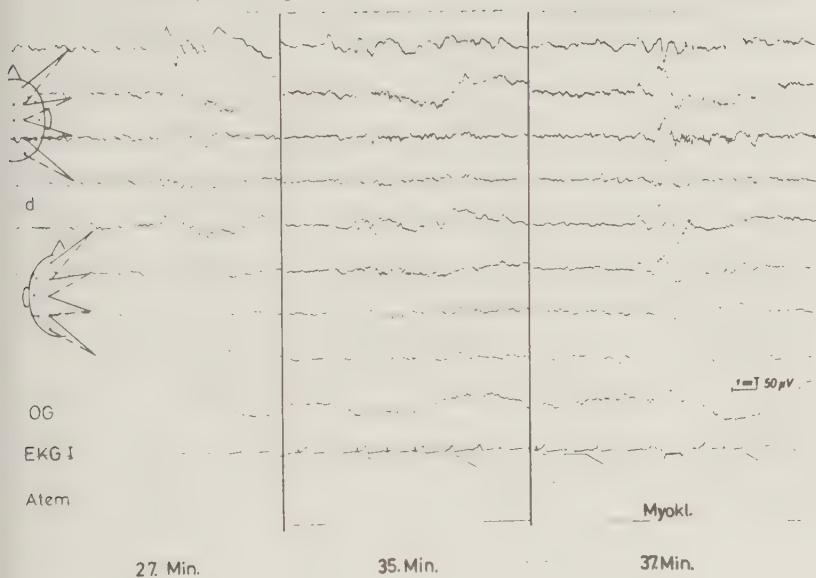


Abb.15d: Fortsetzung von Abb.15c

Vp. 2/IV SCHÄ. We., 29d, 69 kg

23.8.76.

S-Fent.

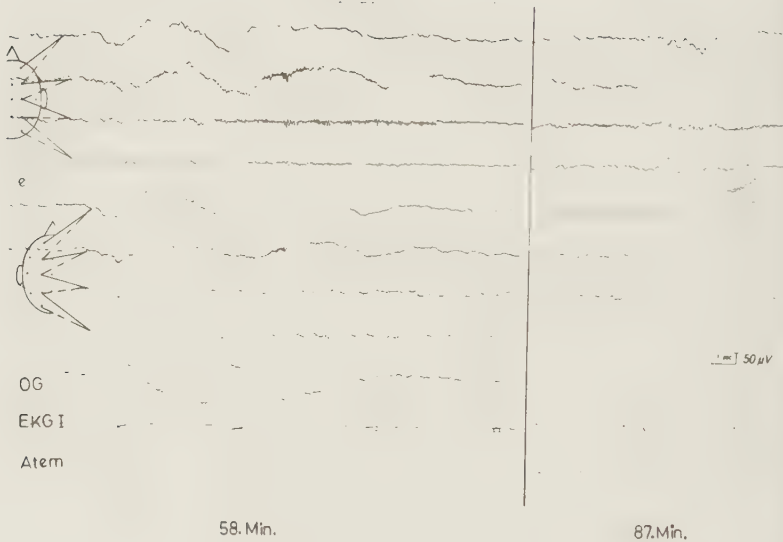


Abb. 15e: Fortsetzung von Abb. 15d

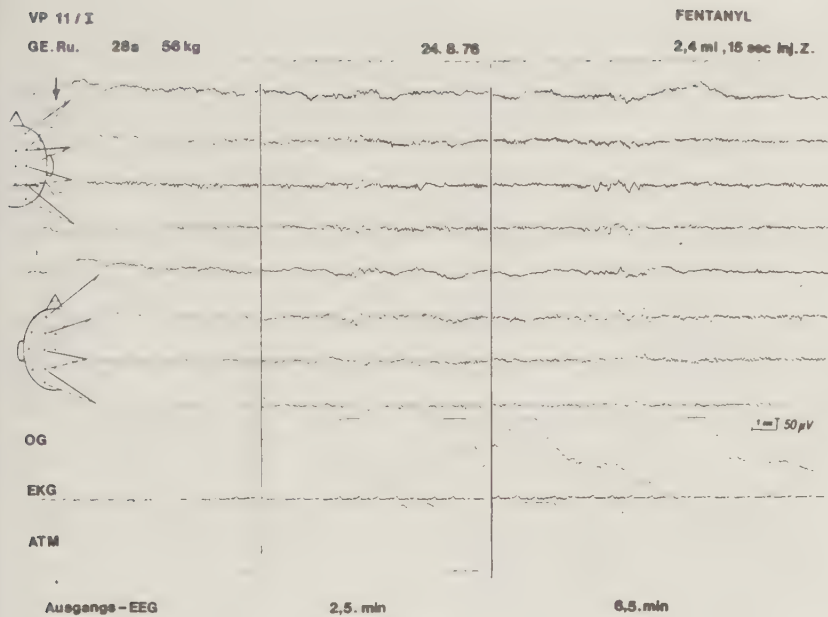


Abb. 16a: EEG-Ableitung der Versuchsperson 11 nach Gabe von Fentanyl (0,15 mg/70kgKG)

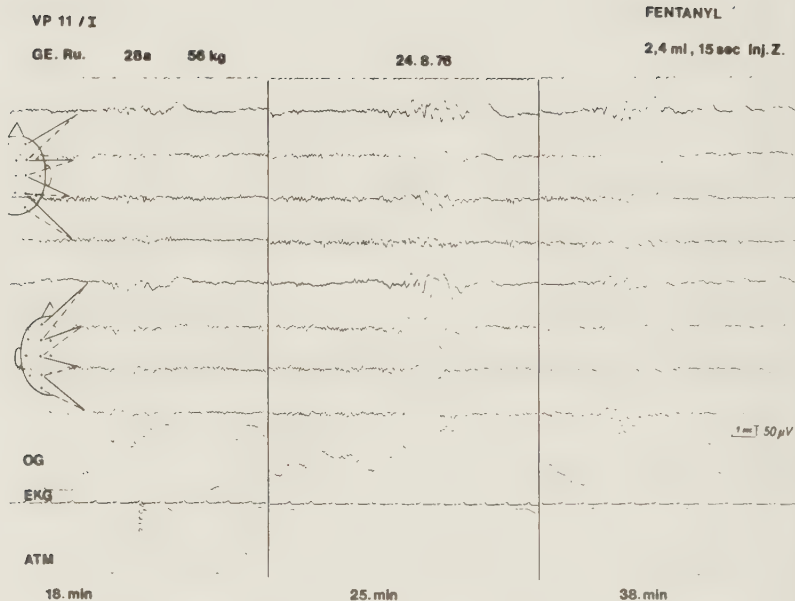


Abb. 16b: Fortsetzung von Abb. 16a

VP 11 / I

FENTANYL

GE. Ru. 28 a 56 kg

24.8.78

2,4 ml, 16 sec inj. Z.

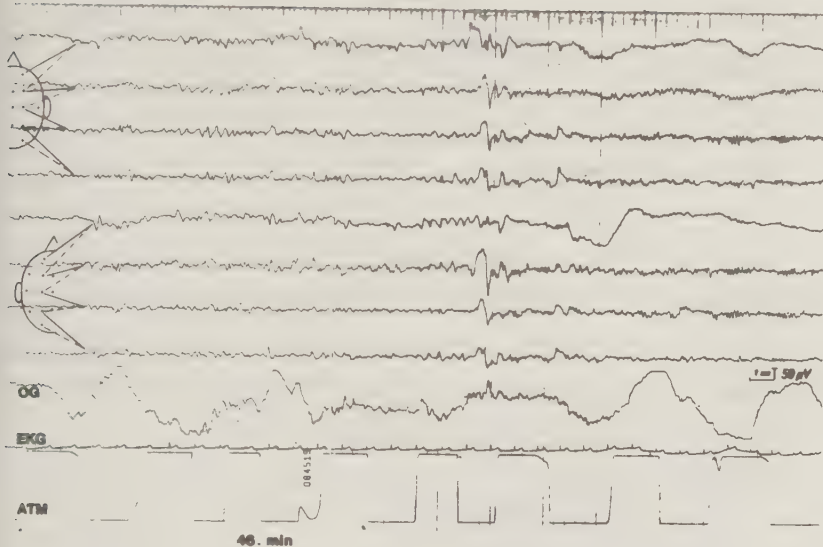


Abb.16c: Fortsetzung von Abb.16b

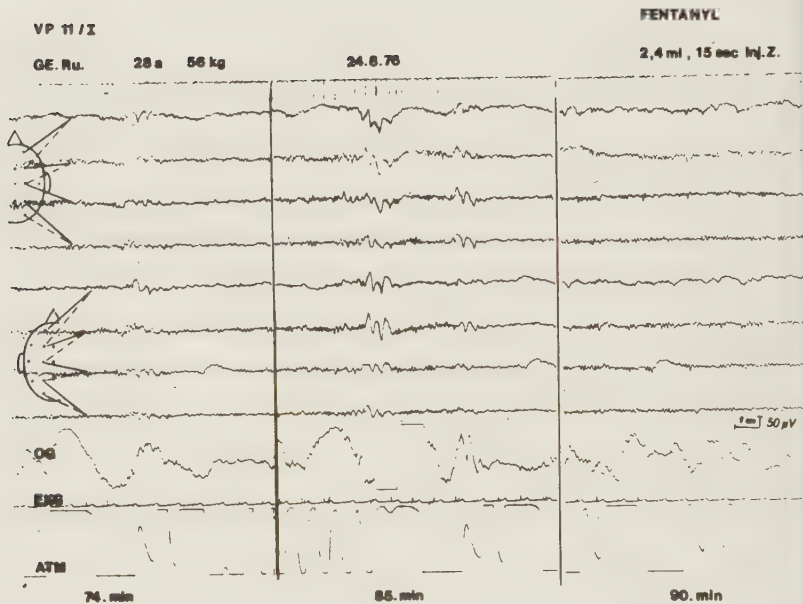


Abb.16d: Fortsetzung von Abb.16c

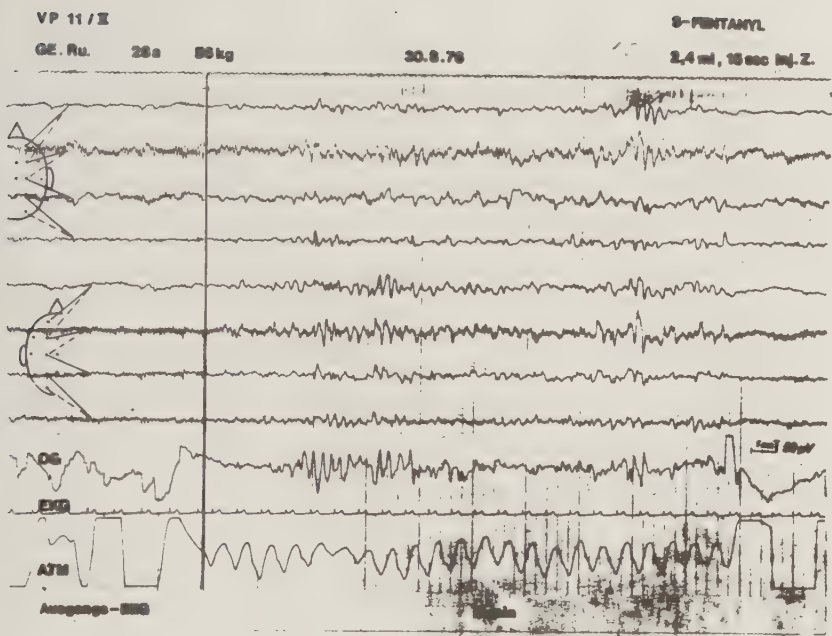


Abb.17a: EEG-Ableitung der Versuchsperson 11 nach Gabe von Sufentanil (0,015 mg/70 kg KG)



Abb.17b: Fortsetzung von Abb.17a

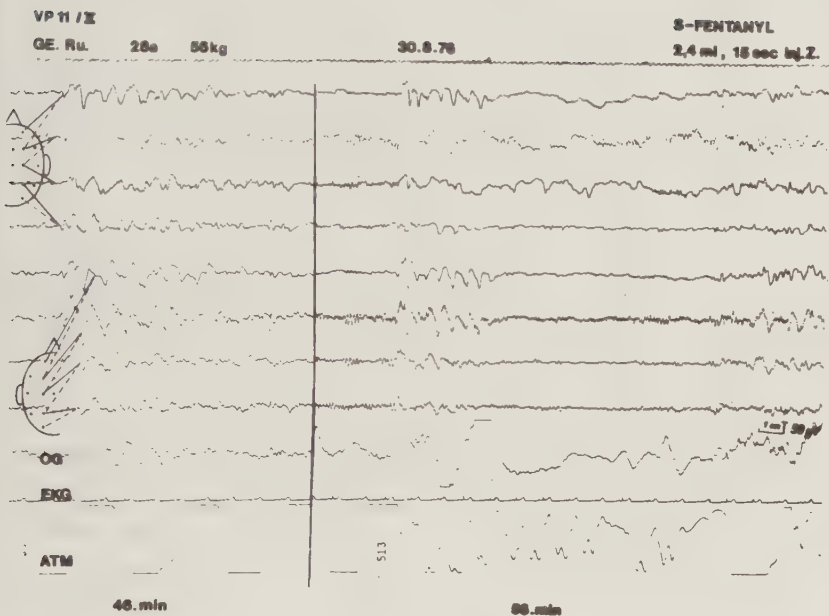


Abb.17c: Fortsetzung von Abb.17b

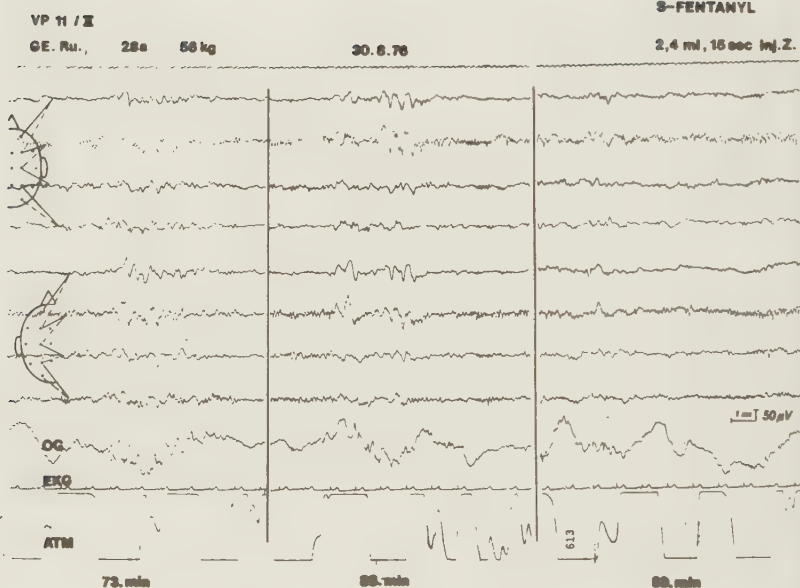


Abb.17d: Fortsetzung von Abb.17c

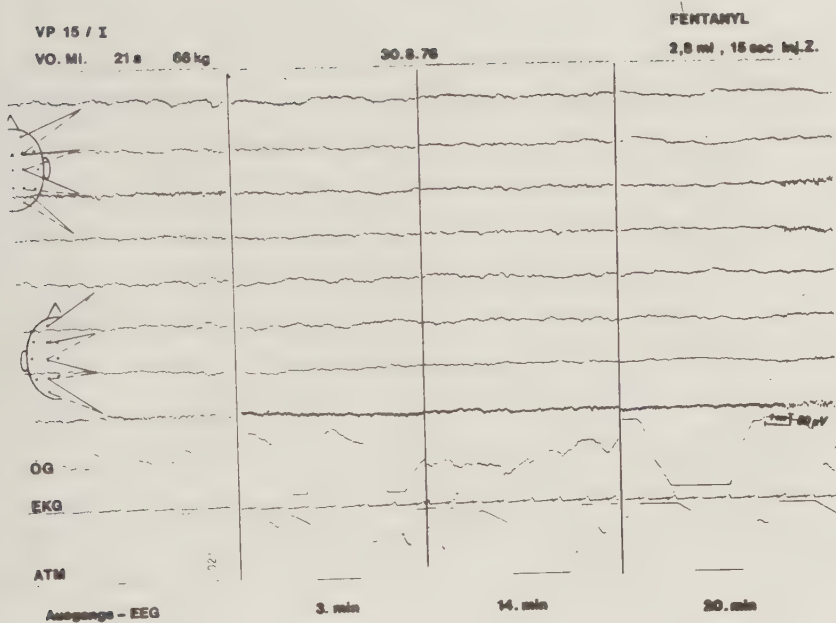


Abb. 18a: EEG-Ableitung der Versuchsperson 15 nach Gabe
von Fentanyl (0,15 mg/70 kg KG)

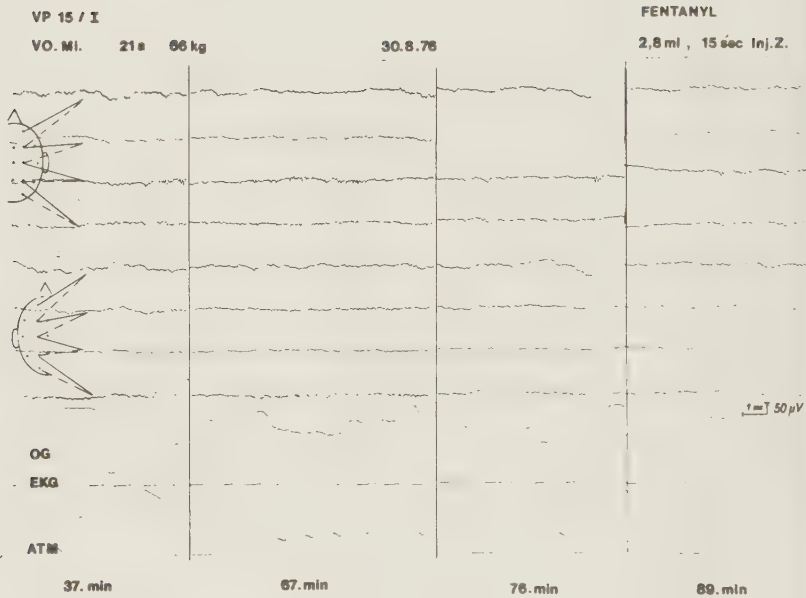


Abb.18b: Fortsetzung von Abb.18a

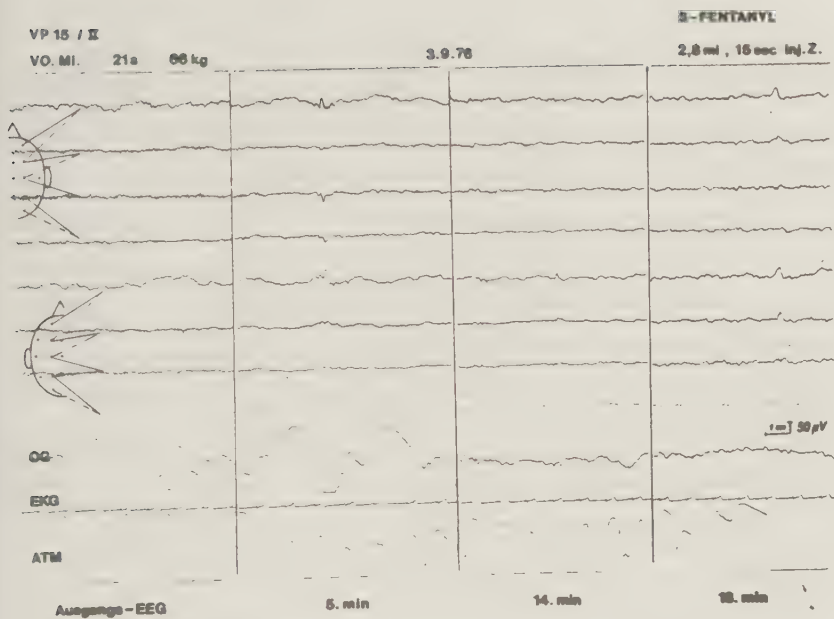


Abb. 19a: EEG-Ableitung der Versuchsperson 15 nach Gabe von Sufentanil (0,015 mg/70 kg KG)



Abb.19b: Fortsetzung von Abb.19a

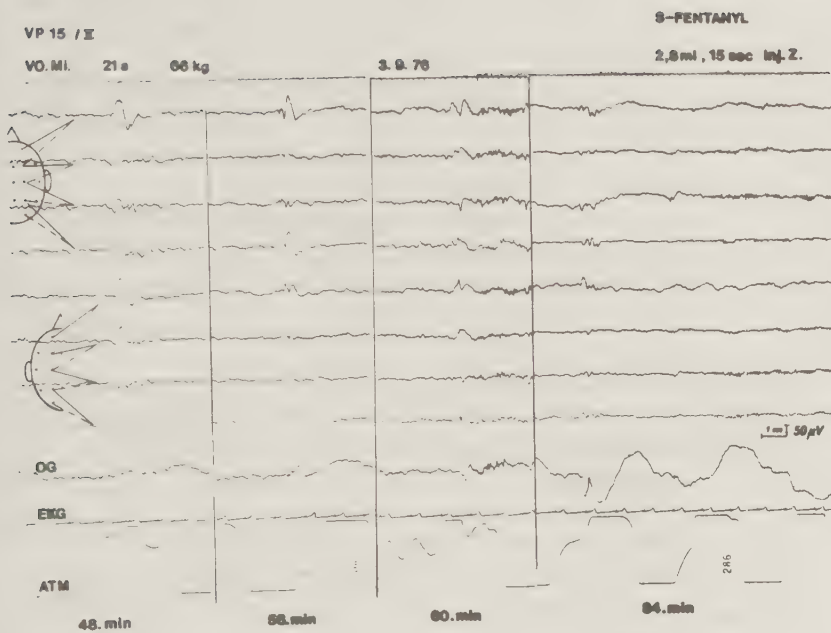


Abb.19c: Fortsetzung von Abb.19b

LITERATUR

- 1) DOBKIN A.B., ISRAEL J.S., BYLES P.H.
Innovar-nitrous oxide anesthesia in normal man
Canad. Anesth. Soc. J. 11, 41 (1964)
- 2) FREUND G., SCHOPPENHORST M., KUBICKI ST.
Neuere Morphinderivate : Synergistische und antago-
nistische Phänomene
21.Jahrestagung der deutschen EEG-Gesellschaft
22.9. - 25.9.76 Bremen
- 3) JANSSEN P.
Zur Frage des Abbaus und der Ausscheidung der bei der
Neuroleptanalgesie zur Anwendung kommenden Pharmaka
Anaesthesist 14, 1033 (1965)
- 4) JANSSEN P., NIEMEGEREERS C.J.E., DONY J.I.A.
The inhibitory effect of Fentanyl and other morphine
like analgesics on the warm water induced tail with-
drawal reflex in rats
Arzneimittelforschung 13, 502 (1963)
- 5) KALENDA Z., SCHEIJGROUD H.W.
R 30730 (Sufentanil) in neuroanaesthesia
VI th World Congress of Anesthesiology
Mexico-City 24.4. - 31.4.76
- 6) KALENDA Z., SCHEIJGROUD H.W.
Anesthesia with Sufentanil-analgesia in carotid and
vertebral arteriography - a comparison with Fentanyl
Anaesthesist 25, 380 (1976)

- 7) KUGLER J.
Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis
2. Auflage, Stuttgart Thieme-Verlag (1966)
- 8) KUSCHINSKI G., LÜLLMANN H.
Pharmakologie
5. Auflage, Thieme-Verlag 163 (1972)
- 9) LOOMIS A.L., HARVEY E.N., HOBART G.A.
Cerebral states during sleep, studies by brain
potentials
J. Exp. Psychol. 28, 2 (1937)
- 10) NIEMAGEERS C.J.E., SCHELLEKENS K.H.L., van BEEVER W.F.M.,
JANSSEN P.
Sufentanil, a very potent and extremely safe intravenous
morphine-like compound in mice, rats and dogs
Arzneimittelforschung 26, 1551 (1976)
- 11) NIJSEN-KARELSE M., KALENDA Z., SCHEIJGROUND H.W.
Fentanyl and Fentatienil (R 30730) in general anesthesia :
a clinical comparison
Eastern European Congress of Anesthesiology
Budapest, Sept. 1975
- 12) RITZOW H.
Über den atemdepressorischen Effekt von Morphin und
Fentanyl und seine Beeinflussbarkeit durch Morphin-
antagonisten
Anaesthesist 22, 425 (1973)

Lebenslauf

Am 25. Juni 1950 wurde ich als zweiter Sohn meiner Eltern Siegfried Dick und Helga Dick in Gersthofen bei Augsburg geboren.

Nachdem ich 1956 in die Volksschule Gersthofen eintrat und im Jahre 1970 am Jakob-Fugger-Gymnasium in Augsburg mein Abitur ablegte, begann ich im Sommersemester 1973 das Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilian-Universität in München.

Am 18. Mai 1979 bestand ich erfolgreich den dritten Teil des Staatsexamens für Humanmedizin im Rahmen der Approbationsordnung für Ärzte.



Eginhardt Dick

